Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPONENTEN DES KOMPLEMENTSYSTEMS IN FRESH FROZEN PLASMA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG KLINISCH RELEVANTER ASPEKTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

ERICH KALTENBACH
aus Ostrach

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0074

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

UNTERSUCHUNGEN VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPONENTEN DES KOMPLEMENTSYSTEMS IN FRESH FROZEN PLASMA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG KLINISCH RELEVANTER ASPEKTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

ERICH KALTENBACH
aus Ostrach

1986

Dekan: Prof. Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Heller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Schorer

Herrn Prof. Dr. W. Heller danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung.

Meinen Eltern

A b s t r a c t

Erich Kaltenbach

"Untersuchung von Immunglobulinen und Komponenten des Komplementsystems in Fresh Frozen Plasma unter besonderer Berücksichtigung klinisch relevanter Aspekte"

Die Immunglobuline und das Komplementsystem begegnen uns als Mediatoren bei verschiedenen biologischen Vorgängen, wie der Entzündungsvermittlung, der Erregerabwehr und der Antigenverarbeitung. Darüber hinaus haben die zugehörigen Proteine auch in der medizinischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen.
In der vorliegenden Arbeit wurde bei 18 FFP-Konserven und bei 13 zentrifugierten Frischblutproben der Gehalt an IgG, IgA, IgM, C1q, C3c, C4, C1-Inhibitor, C3-Aktivator und Fibronectin mittels eines Laser-Nephelometers bestimmt.
Ein signifikant niedrigerer Konzentrationsspiegel im FFP ergab sich für IgG, IgA, C3c, C1-Inhibitor und C3-Aktivator.
Die Konzentration von C1q war im FFP gegenüber dem Frischplasma leicht erhöht.
Die übrigen Parameter wiesen im FFP eine nicht signifikant geringere Konzentration auf.
Anhand von Beispielen, vor allem aus dem Gebiet der Immundefekte, wird die klinische Bedeutung der untersuchten Komponenten, insbesondere in bezug auf deren Gehalt in FFP dargelegt. Es wird verdeutlicht, daß trotz eines breiten Einsatzspektrums für FFP, für die Therapie häufig spezielle Konzentrate ausreichen und somit FFP für die strengen Indikationen aufgespart werden kann.

INHALTSVERZEICHNIS

A) Einleitung

1. Herstellung und Lagerung von Fresh Frozen Plasma 1

2. Einsatz von Fresh Frozen Plasma 3

B) Allgemeiner Teil

1. Immunglobuline 6

1.1. IgG 6

1.2. IgM 8

1.3. IgA 8

1.4. IgD 9

1.5. IgE 9

2. Komplementsystem 10

2.1. Der klassische Weg der Komplementaktivierung 10

2.2. Der alternative Weg der Komplementaktivierung 13

2.3. Proteine des Komplementsystems

2.3.1. C1q 14

2.3.2. C1r 15

2.3.3. C1s 15

2.3.4. C4 16

2.3.5. C2 16

2.3.6. C3 17

2.3.7. C5 18

2.3.8. C6 18

2.3.9. C7 18

2.3.10. C8 19

2.3.11. C9 19

2.3.12. Faktor B 19

2.3.13. Faktor D 20

2.3.14. Faktor H 20

2.3.15. Faktor I 21

2.3.16. Properdin 21

2.3.17. C1-Inhibitor 21

3. Fibronectin 22

C) Material und Methoden

1. Proben 24
2. Labormethoden 25
2.1. Erstellung der Referenzkurven 26
2.1.1. IgG 26
2.1.2. IgA 26
2.1.3. IgM 27
2.1.4. C1q 27
2.1.5. C3c 27
2.1.6. C4 28
2.1.7. C1-Inhibitor 28
2.1.8. C3-Aktivator 28
2.1.9. Fibronectin 29
2.2. Ermittlung der Ergebnisse 29
2.2.1. IgG 29
2.2.2. IgA 30
2.2.3. IgM 30
2.2.4. C1q 30
2.2.5. C3c 30
2.2.6. C4 30
2.2.7. C1-Inhibitor 31
2.2.8. C3-Aktivator 31
2.2.9. Fibronectin 31

D) Ergebnisse

1. IgG 32
2. IgA 33
3. IgM 34
4. C1q 35
5. C3c 36
6. C4 37
7. C1-Inhibitor 38
8. C3-Aktivator 39
9. Fibronectin 40

E) Diskussion

1. Immunglobulinmangel und -therapie 41

2. Klinische Relevanz der untersuchten Komponenten des Komplementsystems
2.1. C1q 45
2.2. C3c 45
2.3. C4 46
2.4. C1-Inhibitor 47
2.5. C3-Aktivator 48
3. Klinische Relevanz von Fibronectin 49
F) Zusammenfassung 52
G) Literaturverzeichnis 53
H) Tabellenanhang 77

A) Einleitung

1. Herstellung und Lagerung von FFP

Das Plasma zur Bereitung von FFP kann dem Spender entweder im Rahmen der Plasmapherese isoliert oder im Sinne der herkömmlichen Blutspende zusammen mit den Blutkörperchen entnommen werden (112).
Bei letzterer Methode wird das Vollblut innerhalb von maximal 4 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert, wodurch neben dem FFP noch Erythrozytenpräparate, Thrombozyteneinheiten und Leukozytenkonzentrate hergestellt werden können (6, 68).
Eine andere Möglichkeit zur Bereitung von FFP ist uns durch die Plasmapherese gegeben.
Bei diesem Verfahren wird dem Blutkreislauf des Spenders effektiv nur das Plasma entnommen.
In diesem Rahmen werden folgende Vorgehensweisen unterschieden:

a. Die manuelle Methode unterscheidet sich von der Vollblutspende insoweit, als daß die Blutkörperchen nach der Zentrifugation dem Spender zurückinfundiert werden. Dies ist nicht nur zeitaufwendig, sondern birgt für den Spender das Risiko von Fehlern bei der Reinfusion in sich (41, 94, 112).
b. Bei der maschinellen, intermittierenden Zentrifugationstrennung erhält der Spender das Zellkonzentrat jeweils nach Ansammlung einer gewissen Blutmenge und deren Zentrifugation aus dem "Maschinenkreislauf" zurück (99).
c. Das Prinzip der kontinuierlichen Zentrifugationstrennung beruht darauf, daß das Blut laufend in einen rotierenden Behälter hineinströmt und die Blutkomponenten ebenso kontinuierlich wieder hinausgelangen, wobei die festen Blutbestandteile wiederum dem Spender zugeführt werden (99, 152).

d. Bei der Membrantrennung passiert das Plasma die Poren einer Membran hinter der es gesammelt werden kann, während die zellulären Blutbestandteile die Membran nicht durchdringen können und infolgedessen wieder zum Spender gelangen (41, 72, 73, 98, 142, 152).

Das Plasma wird heute grundsätzlich in spezielle Plastikbeutel abgefüllt.
Für die Qualität des FFP ist es nun von besonderer Wichtigkeit, daß das Plasma spätestens nach 4 Stunden konserviert wird (6, 64, 146). Die Schockgefrierung erfolgt je nach Blutbank bei -40° C (1, 64) bis -70° C (6) im Alkoholbad innerhalb von 30 Minuten oder bei -40° C an der Luft in der Zeit bis zu 3 Stunden (64), sodaß das Plasma im Inneren des Beutels eine Temperatur von -25° C erreicht. Durch das Schockgefrieren im Alkoholbad kann die Aktivität von Faktor VIII vollständig erhalten bleiben, während beim Gefrieren an der Luft dessen Aktivität um durchschnittlich 30 % abnimmt (64). Desweiteren ist eine Lagerung bei einer Temperatur unter dem eutektischen Punkt von -23° C wichtig, um weitere Faktor VIII-Verluste zu vermeiden (119).
Bei der Lagerungstemperatur von -30° C konnte auch nach 17 Monaten noch keine signifikante Aktivitätsabnahme festgestellt werden (3,15).
Strumia et al. berichteten über die Lagerung von gefrorenem Plasma über einen Zeitraum von 10 Jahren und stellten hierbei nur eine geringe Abnahme der Prothrombin-Aktivität fest (137).
Daß viele andere Parameter bei dieser 1952 veröffentlichten Studie keinen Abfall aufgewiesen haben, dürfte sich vor allem auf die damaligen Untersuchungsmethoden zurückführen lassen.

Heutzutage wird aufgrund verschiedener Untersuchungen im allgemeinen eine Haltbarkeit von einem halben Jahr bei einer Lagerungstemperatur von -20° bis -30° C angegeben (6, 7, 31, 40, 64, 146, 148).

2. Einsatz von FFP

FFP enthält alle Gerinnungsfaktoren und deren Inhibitoren in nahezu unveränderter Form, wodurch sich eine Anwendung vor allem bei komplexen Störungen des Hämostasesystems anbietet (6, 31, 64, 68, 117).
Ein wichtiger Einsatzbereich ist die Verdünnungskoagulopathie, etwa bei primärer Massivtransfusion hämostatisch unwirksamer Komponenten (7, 64).
Erfolge wurden durch die FFP-Therapie auch bei Verbrauchskoagulopathien, teilweise im traumatisch hämorrhagischen Schock, erzielt (6, 8, 9, 31, 42, 68, 117, 154).
Patienten mit einem Mangel an Faktor V oder Faktor VIII müssen derzeit noch mit FFP behandelt werden, da noch keine entsprechenden Konzentrate zur Verfügung stehen (7, 64, 153). Der Faktor V-Gehalt ist für die Behandlung von Leberparenchymdefekten und der Parahämophilie von besonderer Wichtigkeit (31).
Bei anderen spezifischen Faktorenmangelsymptomen sollten grundsätzlich die speziellen Konzentrate, die eine gezielte Behandlung mit kleinen Volumina ermöglichen zum Einsatz kommen (64).
Eine Ausnahme von diesem Grundsatz begegnet uns noch bei Gerinnungsstörungen infolge akuten Leberversagens. Da hier die Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX, X und der Inhibitor Antithrombin III reduziert sind, stellt die Transfusion von FFP das Mittel der Wahl dar (6, 64).
Eine Indikation für FFP ist auch bei erstmaligem Auftreten von Gerinnungsstörungen, bis zur Abklärung der Ursache gegeben (6,7).

Teilweise wird FFP auch bei Vitamin K-Mangel und beim Morbus Willebrand-Jürgens als Therapeutikum gewählt (68).
Bei manchen Patienten mit Gerinnungsstörungen soll das Thromboserisiko, welches durch die massive Zufuhr eines Faktors erhöht werden kann, durch die FFP-Transfusion niedrig gehalten werden (6).
Vielversprechende Ergebnisse wurden auch bei der FFP-Therapie bei immundefizienten Patienten und solchen mit antibiotikaresistenten Infekten, insbesondere auch mit chronischer Diarrhoe erzielt (4).
Jones et al. berichteten über Erfolge durch FFP-Transfusion bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (51).
Ein Plasmaaustausch bei Patienten mit Myasthenia gravis durch FFP löste bei einem Teil der Probanden von Rosenkvist et al. Komplementaktivierung und allergische Reaktionen aus, die bei Verwendung von Albuminlösung nicht beobachtet wurden, weshalb in diesem Falle von einer weiteren FFP-Verwendung abgeraten wird (113).
Bescheidene Erfolge konnten bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis durch Plasmapherese mit anschließendem Volumenersatz mittels FFP erzielt werden (14).
Ein vierjähriges Mädchen mit einem gleichzeitigen Mangel der zweiten Komplementkomponente und von Galactokinase litt fortlaufend an Bakterieninfektionen. Die Verabreichung von FFP während einer Meningitis, durch Streptococcus pneumoniae ausgelöst, steigerte die Opsonierungsaktivität im Serum innerhalb von 12 Stunden ab der Infusion (13).
In Fällen von mit Enterocolitis vergesellschaftetem kombiniertem Immunmangel konnten unter anderem auch die niedrigen Immunglobulinspiegel mit Hilfe von FFP erhöht werden.

Neben der Hypoproteinämie gelang es auch die Diarrhoe und Malabsorption zu beseitigen. Die Erfolge blieben auch bei Unterbrechung der Plasmatherapie weitgehend bestehen (19).

Allgemein läßt sich sagen, daß eine Substitution mit FFP dann zu erfolgen hat, wenn das Gerinnungspotential des Empfängers 30 bis 50 % unter der Norm liegt. Bei massiven Transfusionen sollten 800 bis 1800 ml FFP (12 bis 20 ml/kg Körpergewicht) innerhalb von 4 bis 6 Stunden verabreicht werden (4, 64).

Nebenwirkungen bei der FFP-Transfusion können bei Patienten mit kongenitalem IgA-Mangel auftreten, bei denen es dann zu anaphylaktischen Reaktionen, Fieber, Schüttelfrost, Blutdruckabfall und Zyanose kommen kann (64).
Bei schneller Transfusion können unerwünschte Begleiterscheinungen auch durch beigemengtes Zitrat auftreten (68).

Die vorliegende Arbeit berichtet über den Gehalt an IgG, IgA, IgM, C1q, C3c, C4, C1-Inhibitor, C3-Aktivator und Fibronectin in herkömmlichem Fresh Frozen Plasma im Vergleich zu Frischplasma und gibt darüber hinaus einen Abriß über die Mangelkrankheiten und diagnostische Bedeutung der untersuchten Proteine sowie über die Einsatzmöglichkeiten von FFP beziehungsweise von entsprechenden Proteinkonzentraten.

B) Allgemeiner Teil

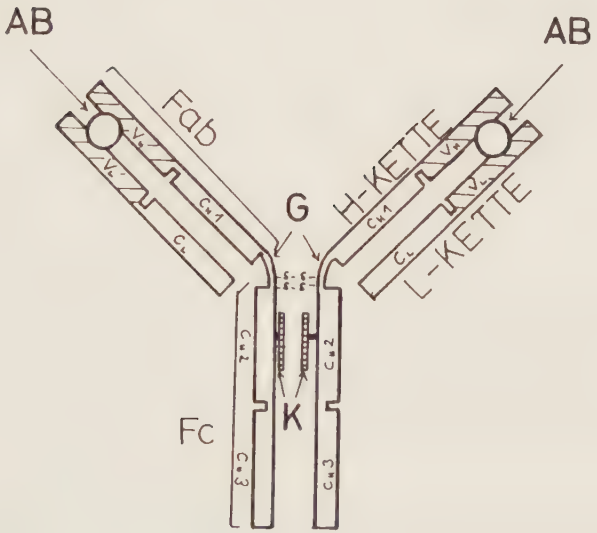
1. Immunglobuline

Die Immunglobuline sind eine Gruppe von fünf Proteinen, die neben funktioneller Ähnlichkeit und Strukturhomologie auch den Syntheseort gemeinsam haben (108, 130). Sie sind Produkte der Plasmazellen und der B-Lymphozyten. Ihre Funktion besteht in der Bindung von Antigenen (60).
Alle Immunglobuline besitzen grundsätzlich den gleichen Bauplan und bestehen aus zwei identischen Hälften, die je aus einer langen schweren und einer leichten Polypeptidkette zusammengesetzt sind (H-Kette = Heavy-chain und L-Kette = Light-chain) (Abb. 1). H- und L-Kette sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden, und die beiden Halb-Moleküle sind etwa in der Mitte der H-Kette ebenfalls durch Disulfidbrücken verknüpft.
Das Gesamtmolekül hat zwei Pole:
Das N-terminale Ende mit der spezifischen Bindungsstelle des Antikörpers, welches Fab-Stück heißt und zwei komplette Bindungsstellen für Antigene besitzt, stellt den einen Pol dar.
Der andere Pol wird vom C-terminalen Teil des Moleküls (Fc-Stück = crystallisable fraction) gebildet, welcher nur aus den H-Ketten besteht und Komplement binden kann.
Die heute bekannten fünf Immunglobulin-Klassen (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) unterscheiden sich primär in der Sequenz der Aminosäuren (43, 116).

1.1. IgG

IgG ist das mengenmäßig vorherrschende Immunglobulin. Die 2 L-Ketten sind aus 214 und die 2 H-Ketten aus 446 Aminosäuren zusammengesetzt (47).

Abb. 1: Modell eines IgG-Moleküls, in dem besonders auf die Domäne als Grundbaustein Wert gelegt wurde (116).



H-Kette: schwere Kette (heavy chain)

L-Kette: leichte Kette (light chain)

Fab : Arme die Antigen binden (Fragment antigen binding)

Fc : Stamm der bei der Reinpräparation leicht kristallisiert ausfällt (Fragment crystalline)

V_L/V_H : variable Domänen der H- bzw. L-Kette

C_L/C_H : konstante Domänen

K : Kohlenhydrat

AB : Antigenbindung

G : Gelenkregion

Jede L-Kette ist mit einer H-Kette über eine Disulfidbrücke verknüpft; die H-Ketten sind untereinander über mindestens eine Disulfidbrücke verbunden (138).
IgG besitzt ein Molekulargewicht von 150000 Dalton, bei einem Sedimentationskoeffizienten (=s) von 6,6 bis 7,2 und einem Kohlenwasserstoffanteil von 2,9 % (11, 55, 56).
Der Gehalt im Serum liegt zwischen 900 und 1500 mg/dl (16).
Vier Unterklassen mit unterschiedlicher Verteilung im Serum sind bekannt: IgG 1 77%
IgG 2 11%
IgG 3 4%
IgG 4 3% (56).
Die Unterklassen unterscheiden sich im wesentlichen durch die Anzahl und Lage der Disulfidbrücken zwischen den H-Ketten (116).
IgG ist komplementbindend und kann als einziges Immunglobulin die Plazentaschranke passieren (116).

1.2. IgM

IgM ist ein 19s-Protein (135) mit einem Kohlenwasserstoffanteil von 12 % und einem Molekulargewicht von 900000 (11, 52). Der Serumspiegel liegt bei 70 bis 180 mg/dl (16).
IgM zeigt die stärkste Komplementbindungsreaktion und bedingt die Primärimmunantwort (47).

1.3. IgA

IgA kommt in 2 Formen vor, als monomeres intrazelluläres und Serum-IgA mit 150000 Dalton, 7 s und 9 % Kohlenwasserstoffanteil sowie als dimeres sekretorisches IgA mit 370000 Dalton, 11 s und 11 % Kohlenwasserstoff (11).

Serum-IgA bindet weder Komplement, noch präzipitiert oder agglutiniert es Antigene.
Das sekretorische IgA findet sich vor allem im Kolostrum, sowie in zahlreichen Sekreten, wie etwa dem Bronchialsekret, wo es die Schleimhäute vor lokalen Infektionen schützt (47).
IgA wird desweiteren in zwei Unterklassen unterteilt. Nahezu 80 % des Serum-IgA fallen unter die Hauptkomponente IgA 1. Die restlichen 20 % werden entsprechend IgA 2 genannt (56). IN der IgA-2-Unterklasse sind die L-Ketten an ihren Carboxylenden nicht an die H-Ketten, sondern untereinander über Disulfidbrücken verbunden (47).

1.4. IgD

IgG besitzt ein Molekulargewicht von 170000, eine Sedimentationskonstante von 7 und einen Kohlenwasserstoffanteil von 12 % (11).
Im Normalserum sind weniger als 3 mg/dl enthalten (16).
Sämtliche Ketten sind durch eine Disulfidbrücke untereinander verbunden.
Das IgD ist wahrscheinlich ein wichtiger Rezeptor auf lymphoiden Zellen in der Frühphase der Differenzierung (116).
IgD kann kein Komplement binden (47).

1.5. IgE

IgE-Moleküle haben ein Molekulargewicht von 190000, einen Sedimentationskoeffizienten von 8 und 12 % Kohlenwasserstoff (11), bei einem Serumspiegel von weniger als 6 mg/dl (16).
Sie sind verantwortlich für viele Allergien vom Frühtyp, besonders im Bereich der Schleimhäute.
Eine Komplementbindung durch IgE ist wegen der blockierten Fc-Region unmöglich (47).

2. Komplementsystem

Die Bedeutung des Komplementsystems im Plasma besteht in der "Ergänzung" der humoralen und zellulären Immunität (130). Es handelt sich bei ihm um ein aus mehreren Komponenten bestehendes Plasmaenzymsystem, das der Abwehr von Schädigungen durch eindringende fremde Zellen dient (147).
Die Biosynthese der Komplementfaktoren erfolgt in Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und in der Leber in den Kupfferzellen (124).
Die biologischen Aktivitäten sind vorwiegend gegen Zellmembranen gerichtet, wobei drei Wirkungsmechanismen unterschieden werden: Die erste Wirkung richtet sich direkt gegen die Membran (Lyse), die zweite führt durch Bindung von Komplementbestandteilen zu Änderungen der Oberflächeneigenschaften (Immunadhärenz, Phagozytose) und durch eine dritte kommt es zur "Aktivierung" der Membran (Histaminfreisetzung, Phagozytose, Chemotaxis) (33, 60).
Im Blut befinden sich die Komplementkomponenten, von denen man heute mindestens 17 kennt, in nativer, meist inaktiver Form. Die Aktivierung kann auf zwei verschiedenen Wegen beginnen:
- auf dem klassischen Weg, der durch Antigen-Antikörperkomplexe angeregt wird oder
- auf dem sogenannten alternativen Weg, der ohne Antikörpervermittlung anläuft (147).

2.1. Der klassische Weg der Komplementaktivierung

Die Aktivierung des klassischen Weges erfordert die Anwesenheit von neun bestimmten Komponenten, nämlich: C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, und C9 (27).
Die erste Komponente (C1) ist ein durch Ca^{2+} stabilisiertes, zusammengesetztes Molekül, das aus den drei Proteinen C1q, C1r und C1s besteht (153).

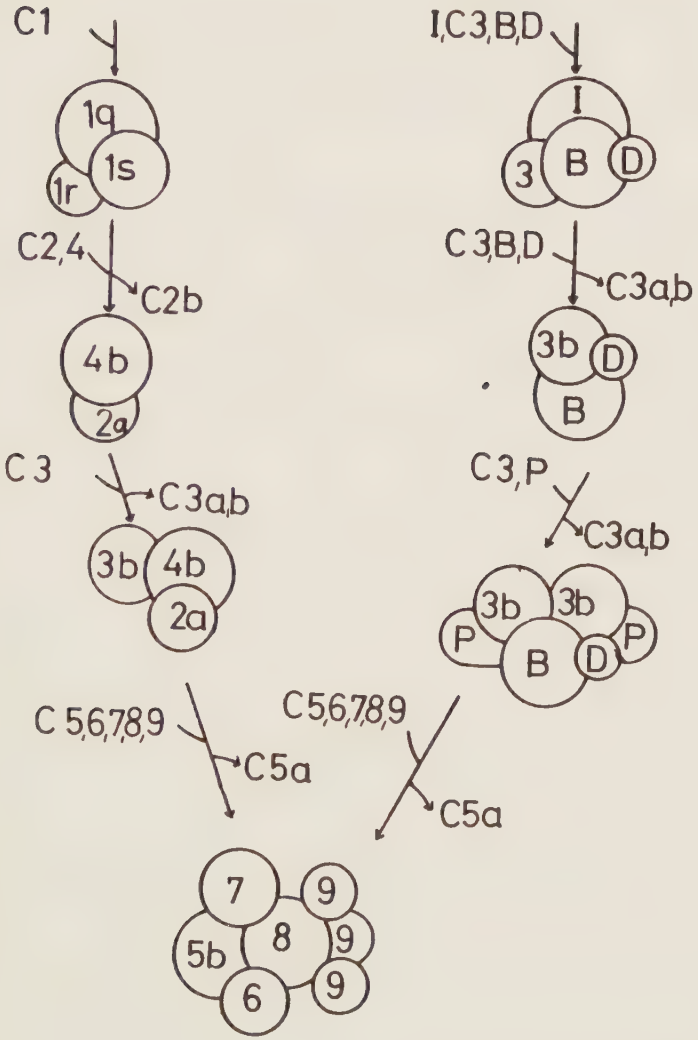


Abb. 2: Schematische Darstellung des klassischen Weges (links) und des alternativen Weges (rechts) der Komplementaktivierung (130).

B, D, I : Faktor B, D, I

P : Properdin

Bei den übrigen Symbolen handelt es sich jeweils um die entsprechenden Komponenten des Komplementsystems.

Durch die Bindung von IgM-Antikörpern oder komplementfixierenden IgG-Antikörpern an die entsprechenden Oberflächenantigene von Zellen wird die Struktur des Fc-Teils der Antikörper so umgewandelt, daß die Bindung von C1q erfolgen kann (60). Durch die Bindung wird vermutlich im C1q die räumliche Struktur so geändert (147), daß C1r zu einem spezifisch aktiven proteolytischen Enzym wird, dessen natürliches Substrat in C1s zu finden ist. Das durch C1r aktivierte C1s spaltet als esterolytisches Enzym das C4 in ein kleineres C4a-Fragment, das in das Serum übergeht und in ein größeres C4b-Fragment, das sich an einen spezifischen Rezeptor der Zelloberfläche anlagert (60).
Das aktivierte C1s kann außerdem C2 in begrenztem Umfang in C2a und C2b spalten (58, 92).
C2a bindet an das bereits an der Membran haftende C4b. Der entstandene C4b, 2a-Komplex*) ist enzymatisch aktiv und wird C3-Convertase genannt, da er C3 binden und spalten kann, so daß C3a und C3b entstehen (27).
Die Bindung von C3b an C4b, 2a verändert dieses Enzym derart, daß nun C5 in die Sequenz eingereiht wird; C4b, 2a,3b wird C5-Convertase genannt (36).
Die Angriffsphase beginnt mit der Spaltung von C5, die einen schnellen nichtenzymatischen Prozeß auslöst. C5a geht in das Serum über, während sich C5b mit C6 und C7 zu einem stabilen Komplex zusammenschließt. Dieser entstandene trimolekulare Komplex befestigt sich an der Membranoberfläche und bildet so eine Bindungsstelle für ein C8.
Wenn C8 in den Komplex integriert ist, bindet es bis zu sechs Moleküle C9.
Der so entstandene stabile C5b-9-Komplex ist nun imstande die Membran zu zerstören (27).

---

*) Die Schreibweise der Komplementkomplexe entspricht derjenigen von Douglas, Literaturverz. Nr. 27.

2.2. Der alternative Weg der Komplementaktivierung

Der alternative Weg zeigt eine Möglichkeit der Komplementaktivierung, die nicht von spezifischen Antikörpern abhängt (147) und umgeht die Aktivierung der Komponenten C1, C4 und C2 (153).
Er kann als eine Zusammensetzung von zwei unabhängigen Reaktionen angesehen werden, die sich beide den C3-Proaktivator für die Bildung eines Enzymes mit C3-Convertase-Aktivität zunutze machen. Die erste Reaktion ist C3b-abhängig und auf Properdin angewiesen. Analog zur C3-Convertase im klassischen Weg, sind beide Enzyme aus Untereinheiten zusammengesetzt und sind die Vorläufer der engverwandten C5-Convertase des alternativen Weges (89).
In der Einleitungsphase vollbringt das C3b-Fragment die Erkennungsfunktion. Die zweite Phase dient der Verstärkung im Sinne der positiven Rückkopplung, wobei C3b, Faktor B und Faktor D sowie ungebundenes C3 eine Rolle spielen (27).
Wenn im Plasma auf irgendeine Weise C3b entsteht und nicht allzuschnell eliminiert wird (147), kann dieses C3b mit Faktor B einen stabilen, inaktiven, bimolekularen Komplex (C3b,B) bilden. Zusammen mit C3b kann Faktor B durch Faktor D gespalten werden. Faktor D wird dabei nicht verbraucht, wodurch es mehrere C3b,B-Komplexe aktivieren kann.
Das entstandene, durch Faktor P (=Properdin) stabilisierte, C3b,Bb stellt gewissermaßen die C3-Convertase des alternativen Weges dar und kann freies C3 spalten um mehr C3b zu produzieren, welches seinerseits wieder mit mehr Faktor B binden kann.
Die begrenzende Substanz ist hierbei in Faktor B zu sehen.
Die Regulierung des alternativen Weges erfolgt über verschiedene Mechanismen:

Erstens muß C3b sich innerhalb einer gewissen Zeitspanne an eine Zielzelle heften. Zu den Aktivatoren gehören Polysaccharide, Lipopolysaccharide, bestimmte Immunglobuline, Viren, Pilze, Bakterien, einige tierische Zellen und Parasiten.
Zweitens kontrolliert Faktor H den Mechanismus durch direkte Bindung an C3b oder C3b,Bb, wobei es durch Anlagerung an C3b die Bildung von C3b,B verhindert und durch Bindung an C3b,Bb die Loslösung von Bb bewirkt.
Drittens kann C3b durch Faktor I inaktiviert werden, der an Faktor H gebundenes C3b spaltet.
Im weiteren Verlauf bindet C3b,Bb ein zusätzliches C3b. Das daraus resultierende C3b,Bb,3b kann C5 in C5a und C5b zerlegen.
Die Erzeugung von C5b und dessen Bindung an die Oberfläche des Partikels führt zur Ansammlung des Membranangriffskomplexes C5b-9.
Die Stabilisierung von C3b,Bb,3b durch Properdin erlaubt eine Fortsetzung des Prozesses durch Verlängerung der Lebensdauer dieses Komplexes (27).

2.3. Proteine des Komplementsystems

2.3.1. C1q

C1q ist ein wichtiges Bindeglied zwischen Immunglobulinen und dem Komplementsystem.
Es handelt sich um ein hitzelabiles 11 s -Protein (2, 27, 129) mit ähnlicher Zusammensetzung wie Kollagen, wobei es Hydroxylysin (2,1 %), Hydroxyprolin (5 %) und Glycin (17 %) enthält (18, 109).
Es besteht aus zwei nichtidentischen und nichtkovalent gebundenen Untereinheiten, die aus drei Polypeptidketten (A, B, C) zusammengesetzt sind. Die größere Untereinheit hat ein Molekulargewicht von 44000.

Die Molekulargewichte der A, B und C-Ketten sind im einzelnen 29000, 27000 und 22000 Dalton.
Im natürlich vorkommenden C1q mit einem Molekulargewicht von 410000 Dalton sind sechs A-B-Dimere und drei C-C-Dimere vereint (27).
Das natürliche Molekül hat sechs spezifische globuläre Köpfe, die von einer stammähnlichen Schwanzregion ausgehen, welche die kollagenähnliche Aminosäuresequenz enthält. Studien haben gezeigt, daß C1q mit IgG und IgM über die Köpfe in Verbindung tritt und die Bindungsstellen für zwei C1r und zwei C1s-Moleküle an dem kollagenähnlichen zentralen Stamm zu finden sind (104).

2.3.2. C1r

C1r ist ein hitzeempfindliches 7 s Beta-1-Globulin mit einem Molekulargewicht von 190000 Dalton.
Das Molekül ist aus zwei anscheinend identischen Polypeptidketten zusammengesetzt, die nichtkovalent verknüpft sind (155, 156).
Der Kohlenwasserstoffanteil beträgt 9,4 %.
C1r hat einen isoelektrischen Punkt von 4,9.
Es fungiert nicht nur als der Aktivator von C1s, sondern auch als das Bindeglied zwischen C1q und C1s im makromolekularen C1.
Das aktivierte C1r ist eine Serinesterase (27).

2.3.3. C1s

Beim C1s dreht es sich um ein 4,1 s Alpha-Globulin mit einem Molekulargewicht von 87000 Dalton.
Die einfache Polypeptidkette von C1s hat einen Kohlenwasserstoffanteil von 7,1 %.
Die Aktivierung von C1s wird durch das aktive C1r vollendet und beinhaltet die selektive Spaltung einer einzelnen Peptidbindung in dem inaktiven C1s-Molekül (156).

Die beiden Polypeptide des aktivierten C1s sind über Disulfidbrücken verbunden.
Beim aktivierten Molekül handelt es sich um eine Serinesterase mit nur zwei bekannten natürlichen Substraten, nämlich C4 und C2 (91, 136).

2.3.4. C4

C4 ist ein 10 s Beta-1-Globulin, das 6,9 % Kohlenwasserstoff enthält und aus drei nichtidentischen Polypeptidketten zusammengesetzt ist. Die einzelnen Ketten haben Molekulargewichte von 93000, 78000 und 33000 Dalton und sind über Disulfidbrücken verbunden (127).
Die Aktivierung von C4 erfolgt durch Spaltung der Alpha-Kette mittels C1s, welches ein kleines C4a-Bruchstück (17) und ein großes C4b-Fragment von 190000 Dalton entstehen läßt (91). Als Ergebnis dieser Spaltung erwirbt C4b ein thermodynamisch instabiles Bindungsende, durch das das Molekül befähigt wird, sich an andere Zellmembranen zu heften. Da dieses Bindungsende nur vorübergehend offen ist, wird nur ein kleiner Teil des erzeugten C4b an die Membranoberfläche gebunden. C4b besitzt außerdem ein stabiles Bindungsende an der Alpha-Kette, an dem es aktiviertes C2a bindet um den C4b,2a-Komplex zu bilden (75, 92).

2.3.5. C2

Beim C2 liegt ein hitzeempfindliches 5,5 s Beta-Globulin mit einem Molekulargewicht von 115000 Dalton vor.
Das Molekül besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette, die vom aktivierten C1s in C2a und C2b gespalten wird (27). Die Molekulargewichte dieser Fragmente betragen 73000 beziehungsweise 34000 Dalton (58, 92). Das größere Teilstück (C2a) ist ohne enzymatische Aktivität gegenüber seinem Substrat, wenn es nicht an C4b gebunden ist.

Die Bindung von C2a durch C4b an eine Membranoberfläche verändert das C2a-Molekül derart, daß es seine katalytische Funktion zur Spaltung von C3 freigibt (21). Der C4b,2a-Komplex wird C3-Convertase genannt (27).

2.3.6. C3

Mit C3 bezeichnet man ein 9,5 s Beta-2-Globulin mit einem Kohlenwasserstoffanteil von 2,7 %.
Das Molekulargewicht beträgt 180000 Dalton.
C3 besteht aus zwei nichtidentischen Polypeptidketten, die durch Disulfidbrücken und nichtkovalente Kräfte zusammengehalten werden. Die längere Alphakette wiegt 110000 Dalton, die kürzere Betakette dagegen 70000 Dalton (12, 95, 141).
Die Aktivierung erfolgt durch Spaltung einer Argininserinpeptidbindung in Position 77 der Alphakette durch C3-Convertase (21, 78). Durch diese Spaltung entstehen C3a mit einem Molekulargewicht von 9000 und C3b mit einem Molekulargewicht von 171000 (12, 46, 48, 49, 139, 141).
Die Bindung von C3b an einen C4b,2a-Komplex, der sich schon an einer biologischen Membran befindet, läßt ein neues Enzym entstehen, das C5 als sein Substrat erkennt (22, 36). Dieser C4b,2a,3b-Komplex wird C5-Convertase genannt. Die aktive Stelle dieser C5-Convertase liegt im C2a-Fragment (22, 81).
Die C3-Komponente zerfällt bei Alterung und anderen Prozessen in die Bruchstücke C3a, C3c, C3d und C3e (70). Die immunologische Bedeutung von C3c, auch Beta-1c genannt, ist noch unklar (76).
Das zellgebundene C3b bindet sich an die Rezeptoroberfläche über seinen C3d-Anteil (48), so daß C3c durch die Wirkung des C3-Inaktivators auf das zellgebundene C3b freigesetzt wird (2).

2.3.7. C5

Unter C5 versteht man ein Beta-1-Globulin aus zwei verschiedenen, durch Disulfidbrücken verbundenen Polypeptiden (96, 97). Die mit Alpha und Beta bezeichneten Ketten haben Molekulargewichte von 115000 beziehungsweise 75000 Dalton (140). Das ganze Molekül mit dem Molekulargewicht von 190000 enthält 1,6 % Kohlenwasserstoff.
Die Spaltung durch C5-Convertase geschieht an der Peptidbindung 74 der Alphakette und führt zu den Fragmenten C5a mit 17000 und C5b mit 163000 Dalton (45). Das größere C5b besitzt eine Affinität zu Zellmembranen. Seine Anlagerung an die Oberfläche der Zielzelle führt zu einer spontanen Versammlung des Membranangriffskomplexes (65, 67, 77).
Das Molekül ist relativ stabil und wird durch wiederholtes Gefrieren und Auftauen nicht angegriffen (27).

2.3.8. C6

Die sechste Komplementkomponente ist ein 5,7 s Beta-2- Globulin, das 11 % Kohlenwasserstoff enthält.
Die einzelne Polypeptidkette aus der das Molekül besteht, hat ein Gewicht von 128000 Dalton.
C6 ist ein relativ stabiles Protein und gehört in die Gruppe der Serinesterasen (66).

2.3.9. C7

C7, ein 5,6 s Beta-2-Globulin, besitzt ein Molekulargewicht von 121000 Dalton.
Es besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette.
Das Molekül ist hitzebeständig.
Bislang wird ihm keine Enzymaktivität zugeschrieben (103).

2.3.10. C8

C8, ein hitzeempfindliches 8 s Gamma-1-Globulin mit einem Molekulargewicht von 163000, ist aus drei nichtidentischen Polypeptidketten mit Molekulargewichten von 13700, 63000 und 77000 zusammengesetzt. Die erstgenannte Kette ist mit der letztgenannten durch eine oder mehrere Disulfidbindungen kovalent verbunden, und diese beiden Ketten sind mit der dritten Kette über nichtkovalente Kräfte verbunden (133).

2.3.11. C9

C9 nennt man ein hitzelabiles 4,5 s Alpha-Globulin mit einem Molekulargewicht von 79000.
Die einzeln vorliegende Polypeptidkette enthält 7,8 % Kohlenwasserstoff.
Das Molekül tendiert in reiner Form zur Polymerisation.
Der Serumspiegel liegt bei 58 µg / ml und ist bei bestimmten Infektionen und rheumatischen Erkrankungen erhöht (10, 115).

2.3.12. Faktor B

Faktor B wird auch C3-Proaktivator genannt und ist ein hitzelabiles 5,9 s Beta-2-Globulin mit einem Molekulargewicht von 93000.
Das Molekül ist aus einer einzelnen Polypeptidkette mit 7,3 % Kohlenwasserstoffanteil zusammengesetzt.
Er ist der Vorläufer des Schlüsselenzyms des "alternativen Weges" und wird enzymatisch in zwei Teile gespalten. Der kleinere Teil (Ba) hat ein Molekulargewicht von 33000 und ist funktionslos, während der größere Teil Bb, auch C3-Aktivator genannt, mit einem Gewicht von 60000 Dalton, die aktive Stelle des Enzyms enthält (89, 93).

Die Aktivierung, die nur erfolgen kann, wenn Faktor B sich in einem Mg^{++}-abhängigen Komplex mit C3b befindet, wird durch Faktor D vollendet. Beim aktivierten Faktor B handelt es sich um eine Serinesterase.
Der aktive Komplex C3b,Bb erkennt C3 als sein natürliches Substrat und spaltet es in C3a und C3b (69, 90).
Der Komplex hat nun die Fähigkeit ein weiteres C3b zu binden, das die Substratspezifität so verändert, daß nun C5 in C5a und C5b gespalten werden kann (23, 79).

2.3.13. Faktor D

Hinter dem Faktor D steckt ein 2,5 s Alpha-Globulin mit einem Molekulargewicht von 24000 Dalton.
Seine einzelne Polypeptidkette enthält eine unbestimmte Anzahl von Kohlenwasserstoffen (30,93).
Faktor D, auch C3-Proaktivator-Convertase genannt, ist das aktivierende Enzym von C3b,B.
Er ist eine Serinesterase und sowohl für die Auslösung, als auch die Weiterführung des "alternativen Weges" unbedingt erforderlich.
Die Serumkonzentration beträgt 1 µg / ml (93).

2.3.14. Faktor H

Beim Faktor H handelt es sich um ein hitzeempfindliches 6 s Beta-Globulin, das den "alternativen Weg" durch Bindung an C3b reguliert. Indem er dies bewerkstelligt, blockiert er den Zugang von Faktor B zu C3b (57), dissoziiert Bb vom aktiven C3b,Bb-Komplex und verändert C3b derart, daß es für die Spaltung durch Faktor I zugänglich wird (71, 93, 101).
Er besteht aus einer Polypeptidkette mit 16 % Kohlenwasserstoff und einem Molekulargewicht von 150000 Dalton (93).
Das Molekül ist ohne Enzymaktivität, weshalb seine Funktion lediglich in der Bindung von C3b besteht (27).

2.3.15. Faktor I

Faktor I, auch C3b Inaktivator genannt, ist ein 5,5 s Beta-Globulin mit einem Molekulargewicht von 88000, das 10,7 % Kohlenwasserstoff enthält.
Das Molekül ist aus zwei unterschiedlichen Polypeptidketten mit Molekulargewichten von 50000 und 38000 zusammengesetzt, die über Disulfidbindungen verbunden sind.
Er ist ein regulatorisches Protein des "alternativen Weges", das seine Kontrolle über die enzymatische Inaktivierung von C3b ausübt.
Das Protein ist wärmestabil und hält einer Temperatur von 56° C vier Stunden lang stand.
Faktor I ist eine Endopeptidase, die nicht durch Diisopropylfluorphosphat inaktiviert wird, weshalb die Vermutung naheliegt, daß es sich um eine Serinesterase handelt (27).

2.3.16. Properdin

Properdin heißt ein 5,4 s Gamma-Globulin das 9,8 % Kohlenwasserstoff enthält, ein Molekulargewicht von 224000 hat und aus vier identischen Polypeptidketten zusammengesetzt ist, welche über nichtkovalente Kräfte zusammengehalten werden.
Properdin wirkt als steigernder Regulator der "alternativen" C3/C5-Convertase (29, 37, 38, 80, 128).

2.3.17. C1-Inhibitor

Dieses Serumprotein repräsentiert einen Enzymblocker von mehreren hochspezialisierten Proteasen: aktiviertes C1, aktiviertes C1r, aktiviertes C1s (74), aktivierten Hageman-Faktor und dessen Bruchstücke (126), aktivierten Faktor XI, Kalikrein und Plasmin (26, 122).

Der Inhibitor wird als ein 90000 Dalton schweres Alpha-Globulin beschrieben, das bei 56° C inaktiviert wird und 35 % Kohlenwasserstoff enthält.
Er ist aus zwei Komponenten mit 105000 und 96000 Dalton zusammengesetzt und besteht aus 12 % Hexose, 13 % Hexosamin und 17 % Neuraminsäure (24, 89, 114, 125, 129, 144, 145).

3. Fibronectin

Unter Fibronectin versteht man eine Familie von strukturell und immunologisch verwandten Glykoproteinen, die auf vielen Zelloberflächen, in extrazellulären Flüssigkeiten, in Bindegewebe und in den meisten Basalmembranen vorkommen.
Der heute gebräuchliche Name Fibronectin beschreibt die Neigung dieses Proteins sich an Faserproteine wie Kollagen oder Fibrin zu binden (83).
In der Literatur finden wir ein breites Spektrum von Namen für dieses bereits 1948 erkannte Protein; als Beispiele seien genannt:
- large external transformation-sensitive protein (LETS),
- soluble fibroblast antigen (SF-antigen),
- cell surface protein (CSP),
- cell adhesion factor (CAF),
- galactoprotein a,
- Z,
- cold-insoluble globulin(CIG),
- opsonic protein,
- cell-spreading factor,

Synthetisiert wird Fibronectin von Fibroblasten, Astrogliazellen, Schwannschen Zellen, Endothelzellen, Chondrozyten, Myoblasten und bestimmten Epithelzellen (44, 83, 84).

Fibronectin findet sich sowohl an Zelloberflächen, als auch im Plasma, wo die Konzentration 330 µg/ml beträgt (84, 88). Obwohl es im Plasma und an den Zelloberflächen proteinchemisch identisch ist, besitzt letzteres eine geringere Löslichkeit und eine mehr gestreckte Form (44, 63).
Das Molekulargewicht beträgt 440000, wobei die eine Untereinheit 215000 und die andere 225000 Dalton wiegt (44). Der Sedimentationskoeffizient liegt bei 12-14 und der Kohlenhydratanteil bei 5 % (44, 83).
Die biologischen Aktivitäten dieses Proteins erstrecken sich über die Vermittlung der Zelladhäsion, die Verbindung zwischen Zellmembranen und der Substratoberfläche, die Regulation der Zellbewegung, die Befestigung von Fibrin beziehungsweise Fibrinogen oder Kollagen an Makrophagen und die Fibringerinnselretraktion (83).
Substrate für eine Vernetzung sind Fibrinogen oder Fibrin (54, 87, 131, 132, 134), Kollagen (28, 50) und Bakterienoberflächen (62).
Fibronectin wird auch in Thrombozyten gefunden, wobei es durch Stimulierung, zum Beispiel mittels Thrombin, zu einer erhöhten Ansammlung von Fibronectin-Antigen auf deren Oberfläche kommt (32, 34).
Plasma-Fibronectin ist neben Gamma-Globulin und dem Komplementfaktor C3b als wichtiges Opsonin anzusehen, das sich an Bakterienoberflächen, Kollagenpartikel und an aggregierte Thrombozyten anlagert, wodurch es den Zellen des retikulo-endothelialen Systems ermöglicht wird, diese Substrate zu binden und aus dem Blut zu entfernen. Ebenso werden verbrauchte lösliche Proteine über einen fibronectinabhängigen Mechanismus durch das retikulo-endotheliale System ausgeschleust (44).
Fibronectin dient außerdem als Substrat für Faktor XIII und wird durch diesen auch zu Polymeren kreuzgebunden (59, 85, 86).

C) Material und Methoden

1. Proben

Die Grundlage für die Versuche bildeten 18 Beutel Fresh Frozen Plasma (=FFP) der Universitätskliniken Göttingen und Frankfurt/Main auf der einen Seite und über Zentrifugation gewonnenes Plasma von frischem Blut von 13 Mehrfachspendern auf der anderen Seite.
Die 18 FFP-Konserven waren zum Untersuchungszeitpunkt noch voll verwendbar. Die Auftauung der Plasmabeutel erfolgte in einem 37° C warmem Wasserbad.
Untersucht wurde bei allen Proben der Gehalt an:

- IgG,
- IgA,
- IgM,
- C1q,
- C3c,
- C4,
- C1-Inhibitor,
- C3-Aktivator und
- Fibronectin.

2. Labormethoden

Zur quantitativen Bestimmung der Proteinkonzentrationen im Plasma wurde ein Laser-Nephelometer der Firma Behring herangezogen.
Die mit Antisera versehenen Plasmaproben werden dabei in Einwegküvetten in den Strahlengang des im Gerät installierten He-Ne-Lasers geführt. Zur Anregung wird Licht der Wellenlänge 632,8 nm verwendet. Die Laser-Strahlen werden hierbei durch die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe gestreut, wobei nur das besonders intensiv nach vorne gestreute Licht über ein Linsensystem auf einen Photodetektor gebündelt wird. Wegen der Überlagerung vom Anregungslicht ist das direkte Streulicht nur schwer zu messen, weshalb hier nur das Vorwärtsstreulicht im Winkelbereich von 5° bis 12° gemessen wird. Das elektrische Signal des Photodetektors, das proportional der Streulichtintensität und damit auch proportional der Immunkomplexkonzentration ist, wird mittels eines Digitalvoltmeters gemessen.
Die Konzentration wird mit einem angeschlossenen Computer der Firma Hewlett-Packard, aufgrund von vorher erstellten Referenzkurven ermittelt, abgespeichert und ausgedruckt.
Für die nephelometrischen Bestimmungen dürfen ausschließlich Spezialreagenzien verwendet werden (107, 118, 143, 151).

Abb. 3: Prinzip des Laser-Nephelometers (143)

2.1. Erstellung der Referenzkurven

Für jedes zu untersuchende Protein wurde eine Referenzkurve mit 5 beziehungsweise 6 Meßpunkten erstellt.
Die Reaktionsansätze wurden jeweils nach 60 Minuten in den Strahlengang des Laser-Nephelometers eingebracht, eine Ausnahme bildete Fibronectin, dessen Gehalt bereits nach 30 Minuten bestimmt wurde.

2.1.1. IgG

Für die Bezugskurve wurde Behring LN Protein-Standard-Serum, eine flüssige, durch Entfernung labiler Serumbestandteile stabilisierte Mischung von Sera gesunder Erwachsener verwendet.
Das Standard-Serum wurde für eine geometrische Verdünnungsreihe mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung folgendermaßen verdünnt: 1 : 20
1 : 40
1 : 80
1 :160
1 :320
1 :640.
Das Behring Antiserum gegen Human IgG wurde 1:5 verdünnt.
Zur Kontrolle diente 1:101 verdünntes Behring LN-Kontroll-Serum.
Nach Filtration mit Acrodisc Filtern erfolgte die Konzentrationsbestimmung mit dem Behring Laser-Nephelometer.
Über ein Programm der Firma Behring wurde die Eichkurve aus den gemessenen Werten bestimmt.

2.1.2. IgA

Der einzige Unterschied zur Referenzkurvenerstellung von IgG besteht darin, daß der Standard lediglich bis 1:320 verdünnt wurde.
Zur Immunkomplexbildung wurde entsprechendes Behring Antiserum gegen Human IgA genommen.

2.1.3. IgM

Hier kamen ebenfalls der gleiche Standard und die gleiche Kontrolle wie beim IgG zum Einsatz, außerdem fand noch Antiserum gegen Human IgM Verwendung. Die Verdünnung erfolgte so: 1 : 10
1 : 20
1 : 40
1 : 80
1 :160
1 :320.

2.1.4. C1q

Die Referenzkurve für dieses Protein wurde mit Hilfe von Immunoeph Reference Standard Human Proteins erstellt. Hierbei wurden folgende Verdünnungen gewählt: 1 : 2
1 : 4
1 : 8
1 :16
1 :32.

Das Behring Antiserum wurde 1:5 mit 2 % PEG-Lösung verdünnt, während zur Kontrolle Immunoeph Norm Control Human Proteins in einer Verdünnung von 1:7 benutzt wurde.

2.1.5. C3c

Mittels LN Protein-Standard-Serum wurde eine Bezugskurve von folgenden Konzentrationen erstellt: 1 : 10
1 : 20
1 : 40
1 : 80
1 :160
1 :320.

Die Antigen-Antikörper-Reaktion wurde durch ein spezifisches Antiserum der Behringwerke provoziert, welches 1:5 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt wurde.

Zur Kontrolle wurde 1:10 verdünntes Behring Ln Protein-Kontroll-Serum herangezogen.

2.1.6. C4

Für die Referenzkurve fand wiederum LN Protein-Standard-Serum Verwendung.
Die Standardverdünnungen betrugen: 1 : 2,5
1 : 5
1 :10
1 :20
1 :40.
Das Antiserum der Behringwerke gegen Human C4 wurde 1:5 und das LN Protein-Kontroll-Serum 1:21 verdünnt.

2.1.7. C1-Inhibitor

Die Basis für die Referenzkurve bildete eine Verdünnungsreihe von Immunoeph Reference Standard Human Proteins und physiologischer NaCl-Lösung in folgendem Mischungsverhältnis: 1 : 10
1 : 20
1 : 40
1 : 80
1 :160
1 :320.
Desweiteren fanden 1:5 verdünntes Behring Antiserum und 1:51 mit PEG-Lösung verdünntes Immunoeph Norm Control Human Proteins Verwendung.

2.1.8. C3-Aktivator

Als Grundlage für die Messungen wurde eine Kurve mittels Behring Protein-Standard-Plasma und physiologischer NaCl-Lösung über folgende Verdünnungen erstellt: 1 : 2
1 : 4
1 : 8
1 :16

Das Behring Antiserum gegen C3-Aktivator wurde 1:5 verdünnt.
Zur Kontrolle wurde 1:11 verdünntes Behring Standard-Plasma mitgeführt.

2.1.9. Fibronectin

Für die Verdünnungsreihe fand Behring Protein-Standard-Plasma Verwendung.
Die Verdünnungen betrugen: 1 : 2,5
1 : 5
1 :10
1 :20
1 :40
1 :80.
Das Antiserum wurde 1:5 und das als Kontrolle dienende Behring Standard-Plasma 1 : 11 verdünnt.

2.2. Ermittlung der Ergebnisse

Die Proteinkonzentrationen wurden über die Mittelwerte zweier Proben, unter Zuhilfenahme der vorher erstellten Referenzkurve, ermittelt.
Die entsprechenden Kontrollen wurden wie bei der Referenzkurvenerstellung mitgeführt.

2.2.1. IgG

Zunächst wurden 250 ml Antiserum mit 1000 ml physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Nach Durchschütteln des Ansatzes wurde dieser mit Filtern der Firma Acrodisc filtriert. In die Behring LN Meßküvetten wurden nun 10 ml filtriertes Serum und 200 ml verdünntes Antiserum pipettiert. Nach kurzem Aufschütteln wurden die Proben für eine Stunde ruhig gelagert um anschließend mit dem Behring Laser-Nephelometer gemessen zu werden.

2.2.2. IgA

Hier wurden 100 ml Serum mit 200 ml 1:5 verdünntem spezifischen Antiserum zur Reaktion gebracht.
Die Messung erfolgte nach einer Stunde.

2.2.3. IgM

Beim IgM kamen die gleichen Verdünnungen wie beim IgA zur Verwendung.
Die Konzentrationsbestimmung mit dem Laser-Nephelometer wurde ebenfalls eine Stunde später durchgeführt.

2.2.4. C1q

Für die C1q-Bestimmung wurden 100 ml Serum mit einem Gemisch von 250 ml C1q-Antiserum und 1000 ml 2 % PEG-Lösung zur Reaktion gebracht und nach einer Stunde gemessen.

2.2.5. C3c

Das Antiserum (250 ml) wurde mit physiologischer NaCl-Lösung (1000 ml) verdünnt, wovon 200 ml zu 100 ml Serum pipettiert wurden. Nach Ablauf einer Stunde wurde die Küvette in den Strahlengang des Laser-Nephelometers gebracht.

2.2.6. C4

200 ml aus einem Gemisch von 250 ml Antiserum und 1000 ml physiologischer NaCl-Lösung wurden in eine Meßküvette mit 100 ml Serum gegeben, und nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die C4-Konzentration bestimmt.

2.2.7. C1-Inhibitor

Bei der Konzentrationsbestimmung von C1-Inhibitor wurden zu 100 ml Serum 200 ml einer Verdünnung von 250 ml Antiserum und 1000 ml 4 % PEG-Lösung pipettiert. Die Konzentration wurde nach einer Stunde Wartezeit gemessen.

2.2.8. C3-Aktivator

In die Meßküvette wurden 100 ml Plasma und 200 ml einer 1:5 Verdünnung von Antiserum und physiologische NaCl-Lösung eingefüllt.
Die Messung wurde nach einer Stunde durchgeführt.

2.2.9. Fibronectin

Nachdem 250 ml Antiserum mit 1000 ml physiologischer NaCl-Lösung verdünnt wurden, wurden hiervon 200 ml mit 20 ml Serum für eine halbe Stunde zur Reaktion gebracht, bevor die Konzentrationsbestimmung durchgeführt werden konnte.

D) Ergebnisse

1. IgG

Mittelwert der IgG-Konzentrationen von Frischblut:
1123,5 mg/dl
Standardabweichung: 244,0

Mittelwert der IgG-Konzentrationen von FFP:
769,8 mg/dl
Standardabweichung: 183,9

Beim Test nach Wilcoxon ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$).

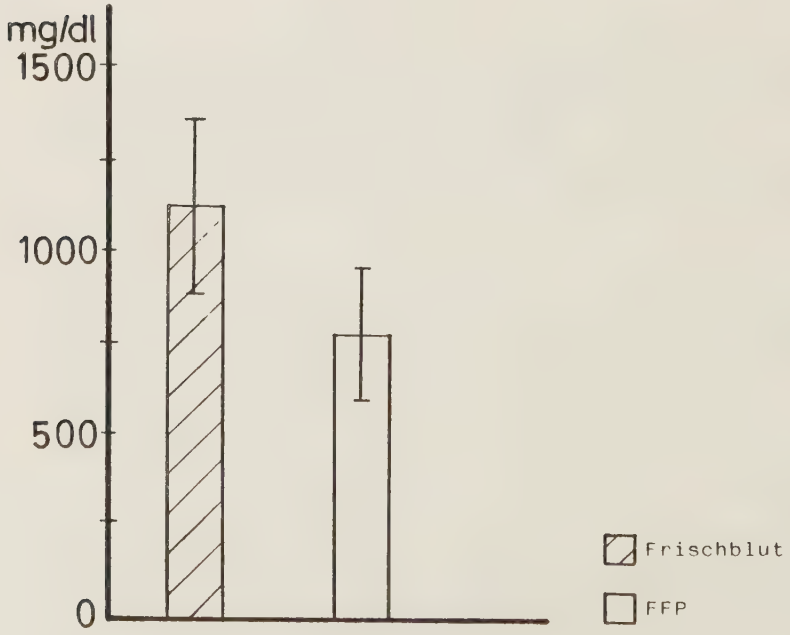


Abb. 4: Mittelwerte der IgG-Konzentrationen von Frischblut und FFP

2. IgA

Mittelwert der IgA-Konzentrationen von Frischblut:
224,3 mg/dl
Standardabweichung: 86,0

Mittelwert der IgA-Konzentrationen von FFP:
129,1 mg/dl
Standardabweichung: 37,8

Die Proben sind nach dem Wilcoxon-Test signifikant unterschiedlich ($p<0,05$).

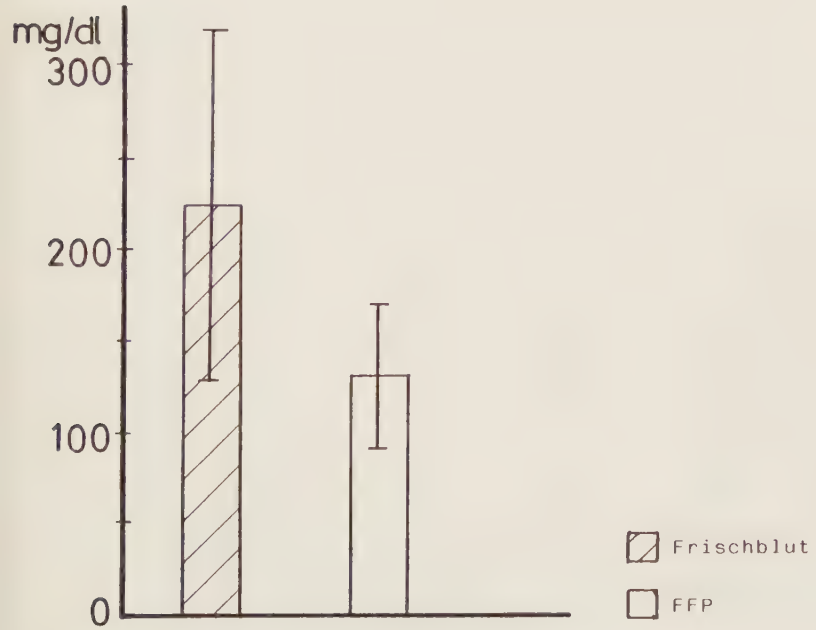


Abb. 5: Mittelwerte der IgA-Konzentrationen von Frischblut und FFP

3. IgM

Mittelwert der IgM-Konzentrationen von Frischblut:
111,2 mg/dl
Standardabweichung: 38,0

Mittelwert der IgM-Konzentrationen von FFP:
92,1 mg/dl
Standardabweichung: 42,2

Beim Wilcoxon-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

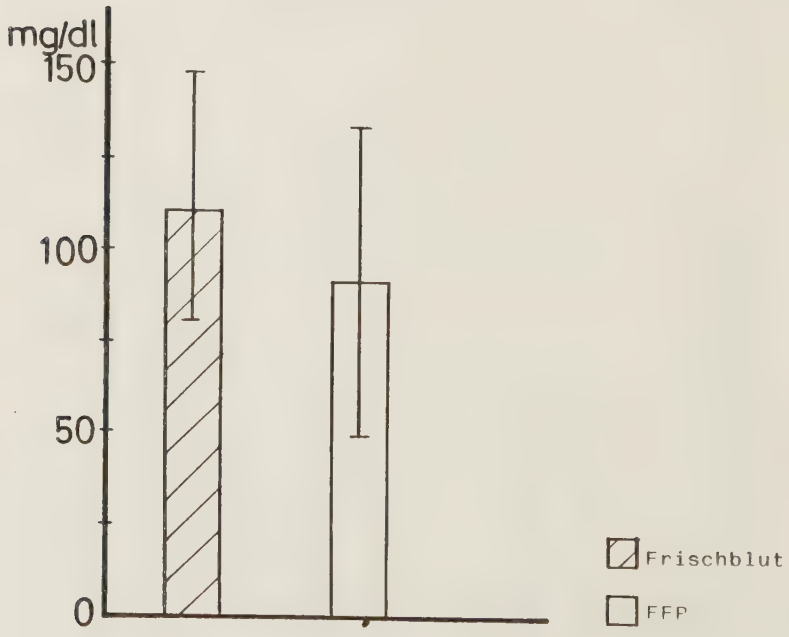


Abb. 6: Mittelwerte der IgM-Konzentrationen von Frischblut und FFP

4. C1q

Mittelwert der C1q-Konzentrationen von Frischblut:
22,4 mg/dl
Standardabweichung: 4,4

Mittelwert der C1q-Konzentrationen von FFP:
23,2 mg/dl
Standardabweichung: 7,9

Aus den obigen Ergebnissen resultiert kein signifikanter Unterschied nach Wilcoxon.

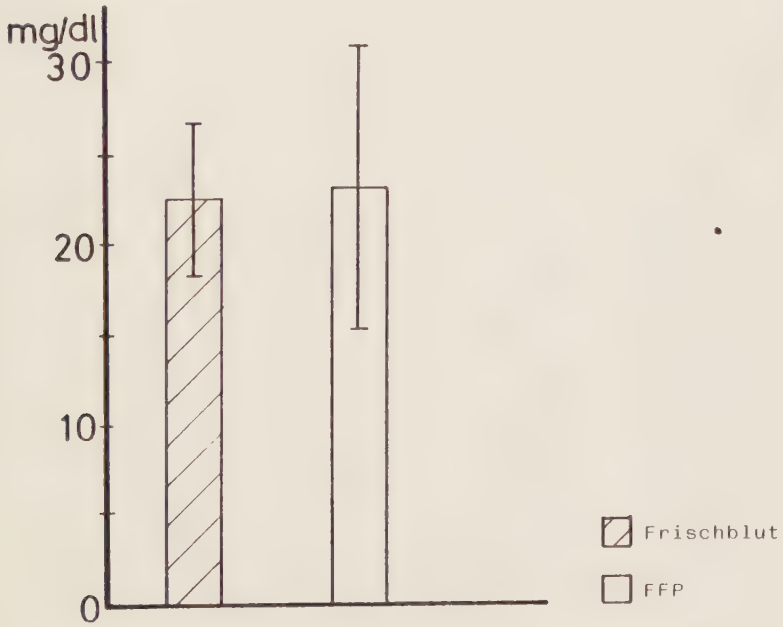


Abb. 7: Mittelwerte der C1q-Konzentrationen von Frischblut und FFP

5. C3c

Mittelwert der C3c-Konzentrationen von Frischblut:
67,1 mg/dl
Standardabweichung: 11,4

Mittelwert der C3c-Konzentrationen von FFP:
57,1 mg/dl
Standardabweichung: 8,5

Beim Test nach Wilcoxon ergibt sich ein signifikanter Unterschied.

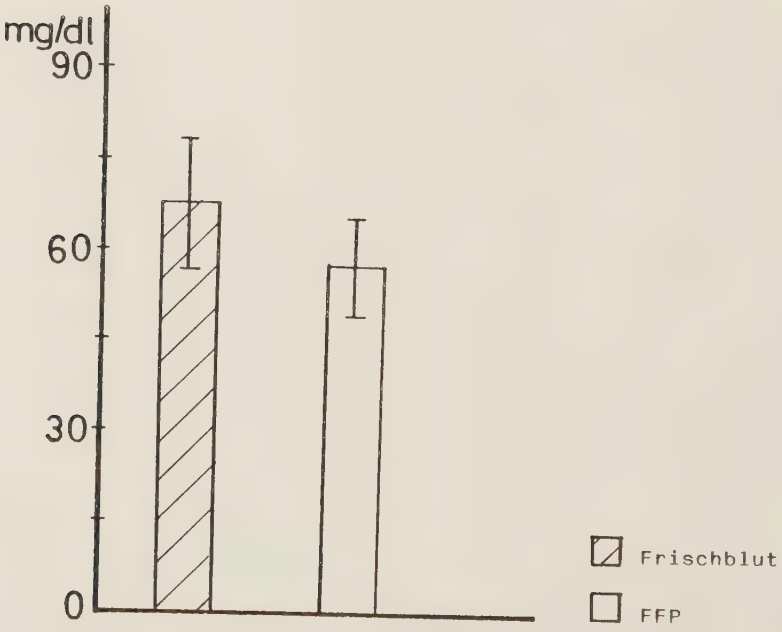


Abb. 8: Mittelwerte der C3c-Konzentrationen von Frischblut und FFP

6. C4

Mittelwert der C4-Konzentrationen von Frischblut:
23,3 mg/dl
Standardabweichung: 4,7

Mittelwert der C4-Konzentrationen von FFP:
20,6 mg/dl
Standardabweichung: 3,5

Nach dem Wilcoxon-Test ist kein signifikanter Unterschied ersichtlich.

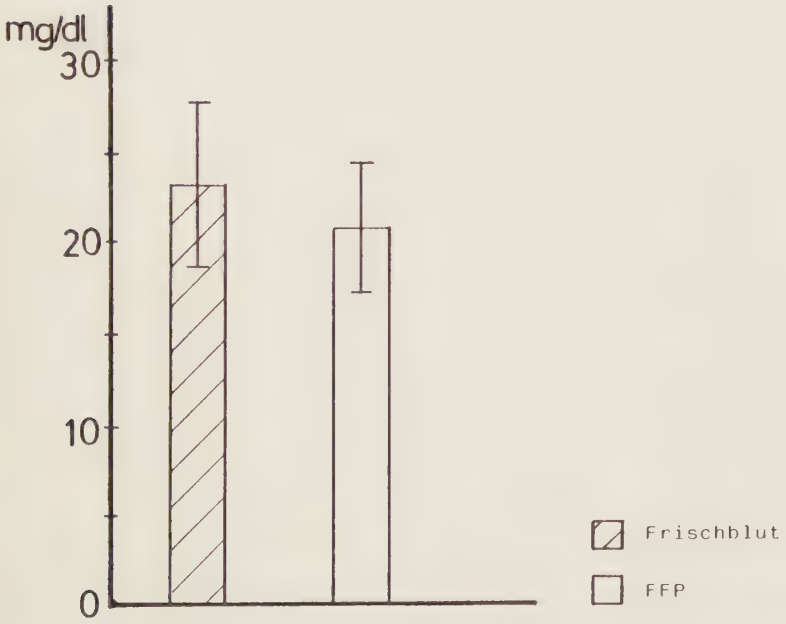


Abb. 9: Mittelwerte der C4-Konzentrationen von Frischblut und FFP

7. C1-Inhibitor

Mittelwert der C1-Inhibitor-Konzentrationen von Frischblut:
27,1 mg/dl
Standardabweichung: 4,1

Mittelwert der C1-Inhibitor-Konzentrationen von FFP:
24,0 mg/dl
Standardabweichung: 4,1

Aus den obigen Ergebnissen resultiert ein signifikanter Unterschied nach dem Test von Wilcoxon.

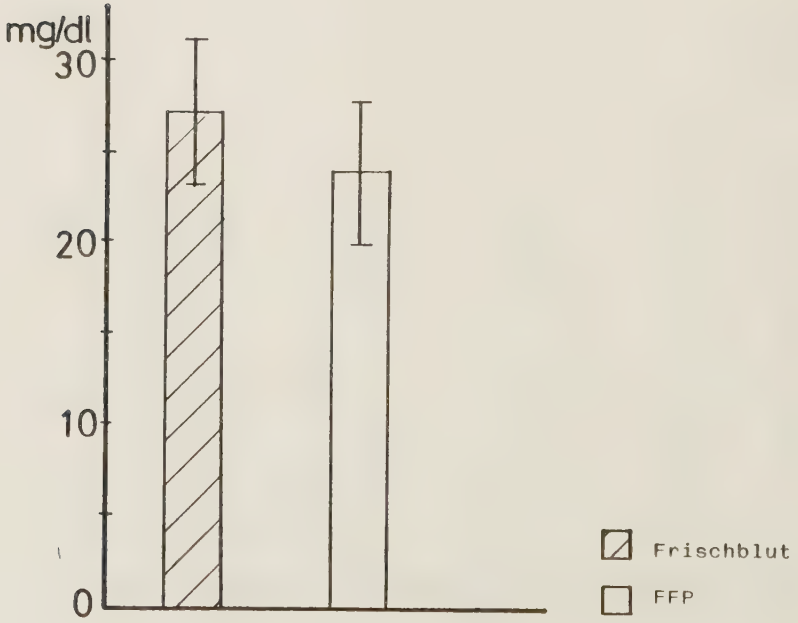


Abb. 10: Mittelwerte der C1-Inhibitor-Konzentrationen von Frischblut und FFP

8. C3-Aktivator

Mittelwert der C3-Aktivator-Konzentrationen von Frischblut:
15,7 mg/dl
Standardabweichung: 1,8

Mittelwert der C3-Aktivator-Konzentrationen von FFP:
14,6 mg/dl
Standardabweichung: 4,5

Die Proben sind nach dem Wilcoxon-Test signifikant unterschiedlich.

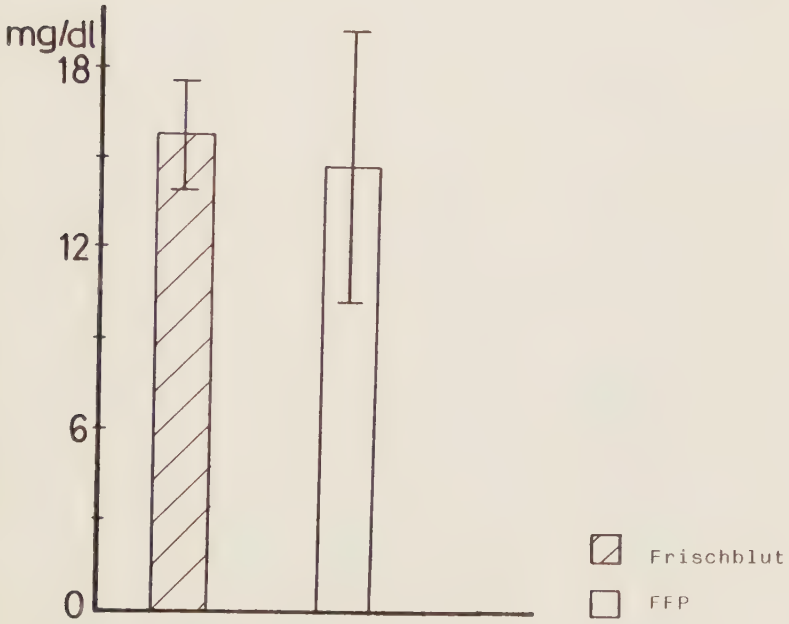


Abb. 11: Mittelwert der C3-Aktivator-Konzentrationen von Frischblut und FFP

9. Fibronectin

Mittelwert der Fibronectin-Konzentrationen von Frischblut:
35,1 mg/dl
Standardabweichung: 8,3

Mittelwert der Fibronectin-Konzentrationen von FFP:
30,8 mg/dl
Standardabweichung: 4,4

Nach dem Wilcoxon-Test tritt kein signifikanter Unterschied hervor.

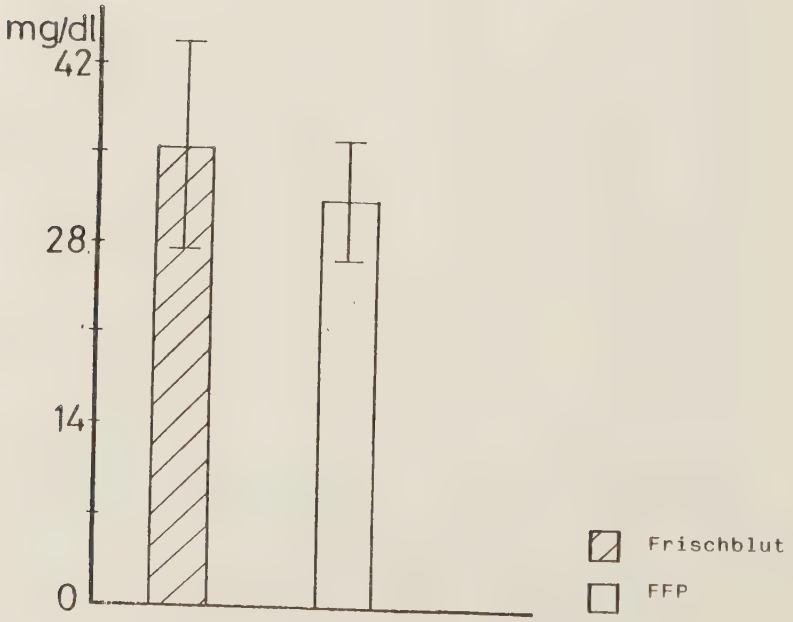


Abb. 12: Mittelwerte der Fibronectin-Konzentrationen von Frischblut und FFP

E) Diskussion

1. Immunglobulinmangel und -therapie

Die Prophylaxe und Therapie mit Immunglobulinen begann im Jahre 1942 mit der Gammaglobulingabe bei Antikörpermangel. Seit 1969 nimmt man IgA-Konzentrate beziehungsweise IgM-Konzentrate um entsprechende Defekte auszugleichen (130).
Eine intravenöse Verabreichung der Immunglobuline kann Nebenwirkungen wie schockähnliche Zustände, Atemstörungen und Hautveränderungen auslösen, die vor allem die Folge der Komplementaktivierung durch IgG-Aggregate mit Freisetzung von Kininen sind (4, 43). Trotz dieser Risiken wird die intravenöse Immunglobulingabe der intramuskulären Injektion immer mehr vorgezogen (82, 102, 120). Eine Alternative sowohl zur intramuskulären als auch zur intravenösen Gammaglobulinbehandlung stellt die Übertragung von Fresh Frozen Plasma dar (4).
Neben den Standardimmunglobulinen sind im Handel noch einige Hyperimmunglobuline gegen verschiedene bakterielle und virale Infektionserreger, die entweder aus dem Plasma besonders immunisierter Freiwilliger oder aus Rekonvaleszentenplasmen gewonnen werden (116).
In jedem Falle ist zu beachten, daß die Prophylaxe und Therapie mit den Immunglobulinen, die einer passiven Immunisierung entspricht, nur in den Fällen von Infektionskrankheiten erfolgreich sein kann, bei denen humorale Antikörper zur Verhütung und Überwindung die Hauptrolle spielen (5, 39).

Antikörpermangelsyndrome sind charakterisiert durch das Fehlen oder eine Verminderung humoraler Antikörper, vergesellschaftet mit einer abnormen Anfälligkeit für immer wieder rezidivierende akute und chronische bakterielle Infekte (5).

Die infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie (Bruton-Syndrom) ist gekennzeichnet durch rekurrierende Infekte, die sich vor allem an der Haut und dem Respirationstrakt manifestieren (8). Manche Autoren unterscheiden verschiedene Untergruppen: das otosinubronchiale Syndrom mit vorwiegendem Befall der Luftwege, Nasennebenhöhlen und des Innenohrs, das gastrointestinale Syndrom mit Gastroenterokolitiden und Diarrhöen und das septikämische Syndrom mit hohem Fieber oder Fieberschüben (8). Im Laborbefund erkennt man eine Verminderung oder ein vollständiges Fehlen von IgG, IgA und IgM (8, 35, 153).

Beim Wiskott-Aldrich-Syndrom tritt eine gesteigerte Infektionsanfälligkeit gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen auf, wozu noch eine Thrombozytopenie und ein chronisches Ekzem hinzukommen. Bei normalem IgA Und IgG, ist IgM stark vermindert (8).

Bei der Ataxia teleangiectasia treten vaskuläre und neurologische Symptome in Form von Teleangiektasien im Bereich der bulbären Konjunktiva und der Gesichtshaut, Kleinhirnataxie und eine Neigung zu sinopulmonalen Infektionen auf. Hierbei ist neben einer IgA-Verminderung auch ein Mangel an IgG_2 - IgG_4 gefunden worden (8, 100).

Man unterscheidet zwei Formen von schwerem kombiniertem Immunmangel: die Schweizer Agammaglobulinämie und den Gitlin-Typ, letzterer zeichnet sich durch einen langsameren Krankheitsverlauf aus.
Die Infektanfälligkeit ist hierbei stark erhöht, wobei Manifestationen vor allem an Haut, Schleimhäuten sowie dem Respirations- und Gastrointestinaltrakt zu finden sind. Während beim Schweizer-Typ alle Immunglobuline erniedrigt sind, fehlt beim Gitlin-Typ eine Immunglobulinklasse vollkommen (8).

Eine Erniedrigung der Immunglobuline ist auch bei Patienten, die an einer Agammaglobulinämie mit Thymom leiden, anzutreffen. Die Betroffenen leiden aufgrund von Splenomegalie, Anämie und Leukocytopenie zum Beispiel an: Bronchitiden, Pneumonien, Stomatitiden, Septikämien, Pyodermien und Pyelonephritiden (8).

Der selektive IgA-Mangel kann symptomlos bleiben oder sich in Form von Atemwegserkrankungen, Malabsorption und Sprue oder Autoimmunerkrankungen zeigen (8).

Eine besonders hohe Infektanfälligkeit des Respirationstraktes und Störungen der Nierenfunktion treten bei der geschlechtsgebundenen Immuninsuffizienz mit IgM-Hypergammaglobulinämie auf. Bei dieser Krankheit, die ausschließlich bei Männern zu finden ist, sind IgG und IgA vermindert, während IgM erhöht ist (8).

Die Tatsache, daß der kindliche Organismus erst ab dem dritten Lebensmonat selbständig Immunglobuline zu bilden vermag, diese bis dahin von der Mutter erhält, ist die Grundlage für das frühkindliche transitorische Antikörpermangelsyndrom.
Eine Ursache kann also das Fehlen der Gammaglobuline bei der Mutter sein. Es kann aber auch im zweiten bis dritten Monat infolge mangelnder Eigenbildung oder vorzeitigen Abbaus der mütterlichen Immunglobuline zur sogenannten physiologischen Hypogammaglobulinämie kommen. Insbesondere bei Frühgeburten, aber auch bei Kindern mit verzögerter Immunglobulinbildung, kommt es daher relativ häufig zu Infekten (8, 35, 153).

Eine besondere Bedeutung kommt den Immunglobulinen auch im Rahmen der Diagnostik zu.
IgG ist bei chronischen Infektionskrankheiten, Leberparenchymerkrankungen, Autoimmun- und Autoaggressionserkrankungen, malignen Tumoren, Morbus Gaucher,

Morbus Wilson und bei Purpura hypergammaglobulinämica erhöht anzutreffen.
Eine Steigerung der Konzentration von IgA findet man bei chronischen Infektionskrankheiten und Leberparenchymerkrankungen sowie in Zusammenhang mit gastrointestinalen Prozessen, bei Erkrankungen des tracheobronchopulmonalen Systems und beim Wiskott-Aldrich-Syndrom.
Der IgM-Spiegel liegt ebenfalls bei chronischen Infektionskrankheiten, Leberparenchymerkrankungen und Autoimmun- und Autoaggressionskrankheiten über der Norm. Außerdem ist eine Erhöhung auch bei isolierten Makroglobulinämien festzustellen.
Eine Erniedrigung des IgM-Spiegels kann im Spätstadium von Leberparenchymprozessen, von Autoaggressionskrankheiten und malignen Systemerkrankungen diagnostiziert werden (35, 153).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Veränderung der Serumkonzentration eines Immunglobulins zum einen ein Indikator eines Krankheitsbildes sein kann, zum anderen aber auch die Ursache für pathologische Vorgänge darstellen kann; heutzutage sind diese Zusammenhänge in vielen Fällen noch nicht geklärt (8, 35, 153).

Grundsätzlich ist zwar eine gezielte Therapie mit Einzelproteinpräparaten anzustreben, da aber häufig ein kombinierter Mangel vorliegt ist eine FFP-Therapie in derartigen Fällen, aufgrund der Tatsache, daß in FFP alle Proteine in ausreichendem Maße enthalten sind, eventuell vorzuziehen.

Bei der durchgeführten Untersuchung waren die Immunglobulinkonzentrationen durchweg geringer; bei IgA und IgG war der Unterschied signifikant.
Da die Versuche von einer Person durchgeführt wurden, muß die Differenz in der Herstellung und Lagerung des FFP begründet sein.

2. Klinische Relevanz der untersuchten Komponenten des Komplementsystems

2.1. C1q

Eine Erniedrigung von C1q auf 50 bis 30 % des Normalen wurde bei einer Agammaglobulinämie vom Brutontyp von Kohler und Müller-Eberhard festgestellt, wobei die verminderte Serumkonzentration von C1q mit dem Ausmaß der IgG-Synthesestörung korrelierte (114).

Die C1q-Konzentration war bei einem Neugeborenen mit einer Agammaglobulinämie vom Schweizertyp auf ein zwanzigstel des Normalwertes reduziert. In anderen Fällen der gleichen Krankheit wurde ebenfalls ein erniedrigter C1q-Spiegel angetroffen (114, 121, 150).

O'Connel diagnostizierte einen C1q-Mangel bei einem Kind mit Thymusaplasie (129).

2.2. C3c

Alper beschreibt eine Patientin mit homozygotem C3-Mangel, die mehrere ernsthafte Infektionen durch pyogene Organismen durchgemacht hat. Ihr C3-Serumspiegel betrug weniger als 1/1000 dessen bei der normalen asymptomatischen heterozygoten Form, bei der ein Mangel von 50 % vorliegt. Bei diesem Fall konnte gezeigt werden, daß das Mangelgen ($C3^-$) ein Allel des normalen C3-Gens ist, das kein nachweisbares Protein produziert. Die Komplementgesteuerten Funktionen im Serum dieser Patientin waren so gering, daß keine Bildung chemotaktischer Stoffe, keine bakterielle Aktivität und keine Steigerung der Phagozytose von antikörperempfindlichen Bakterien auftrat. Desweiteren kam es zu keiner Leukozytose als die Patientin eine kritische gram-positive Bakterieninfektion bekam, was den Beweis für die Wichtigkeit

des Komplementsystems, insbesondere von C3 lieferte. Durch Zugabe von gereinigtem C3 konnten die Störungen behoben werden (2).

Ein anderer Patient, der einen erniedrigten C3-Spiegel und zirkulierendes C3c aufwies, litt an mehreren lebensbedrohlichen Infekten durch Pyogene. Sein Serum zeigte stark abnormale komplementvermittelte Funktionen, die jedoch durch C3-Gabe ausgesprochen verbessert werden konnten (2).

Bei einem Patienten mit Klinefelter-Syndrom, der zahlreiche Infektionen durchmachte, war im Serum kaum C3 nachweisbar.
Der Mangel war in diesem Fall die Konsequenz einer erhöhten Spaltung von C3, so daß C3b erhöht vorlag. Injiziertes C3 wurde sofort in C3b gespalten, während bei Plasmainfusionen nach einigen Tagen ein erhöhter C3-Spiegel anzutreffen war, der aber nach dem siebzehnten Tage wieder abfiel (114).

Bei der akuten Glomerulonephritis bleiben die Konzentrationen von C3 und C5 für drei bis vier Wochen erniedrigt, was auf eine erniedrigte C3-Synthese schließen läßt (2).

2.3. C4

Ein systemischer Lupus erythematodes bei hereditärer Defizienz der vierten Komplementkomponente tritt uns in Form einer ausgeprägten Sonnenlicht- und Kälteempfindlichkeit mit Raynaud-Symptomatik entgegen. Hautläsionen treten neben den für einen subakut-kutanen Lupus erythematodes typischen Prädilektionsstellen vor allem auch an Handflächen und Fußsohlen auf (61).

Jones et al. führten eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mittels Plasmapherese durch. Das Plasma wurde dabei durch Fresh Frozen Plasma oder Plasmaproteinfraktionen ersetzt (51).

Bei Patienten mit primärer Glomerulonephritis wurden seltene Varianten von C4 in großer Anzahl gefunden. Die durchgeführten Untersuchungen ergaben eine signifikante Verbindung der Variante $C4B^{+}2.9$ mit der membranproliferativen Form (149).

2.4. C1-Inhibitor

Beim hereditären angioneurotischen Ödem, auch Quincke-Ödem genannt, fehlt der C1-Inhibitor, wodurch die Wirkung von C1s auf C2 und C4 nicht mehr blockiert wird. Hierbei treten, infolge von Permeabilitätsstörungen, plötzlich und rezidivierend subepitheliale Ödeme der Haut, des Gastrointestinaltraktes und des Respirationstraktes auf, wobei insbesondere die Larynxödeme einen lebensbedrohlichen Zustand darstellen können. Im allgemeinen verschwindet das Ödem langsam, nachdem es über 24 bis 48 Stunden an Größe zugenommen hat.
In 80 % der Fälle fehlt der C1-Inhibitor ganz, in den restlichen Fällen liegt er in funktionslosem Zustand vor.
Die Krankheit wird möglicherweise durch eine spontane Aktivierung des Hageman-Faktors ausgelöst, was zur Aktivierung von Plasmin und Kalikrein führt, welche ihrerseits C1 aktivieren (2, 25, 60, 129, 130, 147, 150).
Die Plasmaspiegel von C4 und C2 sind wegen ihres erhöhten Verbrauchs erniedrigt.
Es gibt noch keine spezielle Behandlung für akute Attacken, jedoch kann eine effektive Prophylaxe

mit Androgenen, die die Synthese von C1-Inhibitor veranlassen, betrieben werden (153).
Eine Therapie mit C1-Inhibitor wurde erstmals im Jahre 1973 durchgeführt (130).

2.5. C3-Aktivator

Der C3-Proaktivator ist bei der hypokomplementämischen chronischen Glomerulonephritis erniedrigt (60).

Die Untersuchung der verschiedenen Proteine des Komplementsystems ergab eine signifikante Erniedrigung der FFP-Konzentrationen von C3c, C1-Inhibitor und C3-Aktivator.
Bei C4 konnte eine nicht signifikante Erniedrigung und bei C1q eine nicht signifikante Erhöhung der Konzentration in FFP aufgezeigt werden.
Die Ursache für die signifikanten Abweichungen dürfte wiederum im Gefrierprozeß und der Lagerung zu finden sein.
Die Konzentrationen im herkömmlichen FFP müßten dennoch für das oben aufgezeigte Einsatzspektrum ausreichen.

3. Klinische Relevanz von Fibronectin

Ein Abfall des Blutfibronectinspiegels ist nach operativen Eingriffen, schweren Traumen, Sepsis oder in Fällen einer disseminierten intravaskulären Gerinnung zu beobachten. Auch Patienten mit kardiogenem Schock und Leberversagen mit nachfolgendem Schock wiesen eine deutliche Fibronectinminderung auf. Pott et al. benutzten daher bei schweren Verläufen einer Sepsis eine mit Fibronectin angereicherte Plasmaproteinfraktion, das Kryopräzipitat, womit sie ersichtliche Erfolge erzielen konnten (87, 106).

Die Fibronectinzugabe zu Kulturen von transformierten Fibroblasten, denen es an extrazellulärer Fibronectinmatrix mangelte, hatte die Wiederaufnahme eines normaleren Verhaltens und einer ebensolchen Erscheinung zufolge. Dieser normalisierende Effekt auf die Zellen beinhaltet die Wiederherstellung einer flacheren und länglicheren Gestalt, einer verbesserten Substratadhäsion und eine Neubildung von herausragenden intrazellulären Aktinfilamentbündeln. Mit Fibronectin behandelte Zellen zeigen außerdem eine schnellere Zellbewegung (20, 53, 83).

Furcht et al. berichteten über eine Beziehung zwischen Fibronectin und dem Ehlers-Danlos-Syndrom, einer vererbten Bindegewebskrankheit, die durch eine gestörte Wundheilung charakterisiert wird und mit einer abnormen Thrombozytenaggregation einhergeht. Obwohl der Gehalt an immunreaktivem Fibronectin normal war, konnte die abnorme Thrombozytenaggregation durch Fibronectinzugabe beseitigt werden, wodurch naheliegt, daß bei diesem Krankheitsbild dennoch ein Fibronectinmangel besteht (32).

Fibronectin C, ein mit anderen Plasmaproteinen vereinigtes Fibronectin, wurde von Reilly et al. in 79 % eines Patientenkontingents mit akuter Leukämie gefunden, wobei jedoch keine Korrelation zwischen dessen Anwesenheit und den Plasmafibronectinspiegeln bestand (110).

Bei Patienten mit Verbrennungen und gleichzeitigem schweren Lungenversagen wurde von Soria et al. ein geringer Plasmafibronectingehalt gemessen.
Die Lungenfunktionsunzulänglichkeit wurde auf ein Clearenceversagen des RES zurückgeführt, das scheinbar durch einen Verbrauch des Opsonin-Fibronectin verursacht worden ist. Eine Behandlung mit Fibronectin hatte eine eindrucksvolle Verbesserung der Lungenfunktion zur Folge (62).

Eine verminderte Plasmafibronectinkonzentration bei Leberzirrhose, abhängig vom Grad der Leberinsuffizienz, scheint lediglich der Tatsache Rechnung zu tragen, daß der Hauptteil dieses Proteins in der Leber synthetisiert wird (62).

Bei den obengenannten Fällen, welche nicht mit einem alleinigen Fibronectinmangel einhergehen, ist eine FFP-Transfusion durchaus in Erwägung zu ziehen.
Gegenüber der "frischen" therapeutischen Plasmapherese, hat FFP den Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit, zumal bei den durchgeführten Versuchen kein signifikanter Unterschied im Fibronectingehalt von FFP und Frischplasma festzustellen war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die meisten der untersuchten Proteine in ausreichender Konzentration in herkömmlichem FFP enthalten sind.
Trotz eines sich daraus ergebenden breiten Einsatzspektrums, darf die Transfusion nach Maß nicht außer acht gelassen werden, das heißt, daß dem Empfänger aus dem Vollblut des Spenders nur jene Blutbestandteile transfundiert werden sollten, die zur Erzielung des gewollten therapeutischen Effekts notwendig sind (123).

F) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 18 Fresh-Frozen-Plasma-Konserven und 13 zentrifugierte Frischblutproben auf ihren Gehalt an IgG, IgA, IgM, C1q, C3c, C4, C1-Inhibitor, C3-Aktivator und Fibronectin untersucht.

Bei den Immunglobulinen waren die Konzentrationen im FFP durchweg geringer, wobei der Unterschied jedoch nur bei IgA und IgG signifikant war.

Die Untersuchung der verschiedenen Proteine des Komplementsystems ergab eine signifikante Erniedrigung der FFP-Konzentration von C3c, C1-Inhibitor und C3-Aktivator.
Bei C4 konnte eine nicht signifikante Erniedrigung und bei C1q eine nicht signifikante Erhöhung der Konzentration im FFP aufgezeigt werden.

Bei der Untersuchung von Fibronectin konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Ursache für die signifikanten Abweichungen dürften im Gefrierprozeß und in der Lagerung zu finden sein.

Trotz vieler unterschiedlicher Einsatzmöglichkeiten sollte stets ein gezielter und sparsamer Einsatz von FFP erfolgen.

Inwieweit neue Verfahren zur Plasmagewinnung, insbesondere im Rahmen der Plasmapherese, bessere Ergebnisse liefern, wird in weiteren Untersuchungen geklärt werden müssen.

G) Literaturverzeichnis

1. Allain, J.P., Friedli, H., Morgenthaler, J.J., Pflugshaupt, R., Gunson, H.H., Lane, R.S., Smith, J.K., Evans, D.R., Stone, V., Snape, T.J., Rock, G., Schorr, J.B., Menache-Aronson, D., Stryker, M.H., Woods, K.R., Surgenor, D.M. (1983) What are the critical factors in the production and quality control of frozen plasma intended for direct transfusion or for fractionation to provide medically needed coagulation factors?
Vox Sang. 44, 246-259

2. Alper, C.A. (1974)
Complement
in: Allison, A.: Structure and function of plasma proteins
Plenum Press, New York

3. Anstall, H.B., Grove-Rasmussen, M., Shaw, R.S. (1961)
Optimal conditions for storage of fresh frozen plasma
Transf. 1, 87-93

4. Barandun, S., Skvaril, F., Morell, A. (1976)
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin (1)
Schweiz. Med. Wschr. 106, 533-542

5. Barandun, S., Skvaril, F., Morell, A. (1976)
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin (2)
Schweiz. Med. Wschr. 106, 580-586

6. Baumgarten, K. (1980)
Transfusionsmedizinische Grundlagen der Blutbestandteiltherapie
Infusionsth. 4, 180-182

7. Beck, E.A., Bove, J.R., Högman, C.F., Langdell, R.D., Schorr, J.B., Tullis, J.L., Veltkamp, J.J. (1978)
Which is the factual basis, in theory and clinical practice, for the use of fresh frozen plasma?
Vox Sang. 35 426-435

8. Begemann, H. (1975)
Klinische Hämatologie
2. Aufl., Thieme, Stuttgart

9. Bergman, S., Gill, W., Champion, H. (1976)
Fluid therapy in the critically injured patient
J. Oral Surg. 34, 542-546

10. Biesecker, G., Müller-Eberhard, H.J. (1980)
The ninth component of human complement: purification and physicochemical characterization
J. Immunol. 124, 1291-1296

11. Blombäck, B., Hanson, L.A. (1979)
Plasma proteins
Wiley and Sons, Chichester, New York, Brisbone, Toronto

12. Bokisch, V.A., Dierich, M.P., Müller-Eberhard, H.J. (1975)
Third component of complement (C3): structural properties in relation to function
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 1989-1993

13. Borzy, M.S., Wolff, L., Gewurz, A., Buist, N.R.M., Lovrien, E. (1984)
Recurrent sepsis with deficiencies of C2 and galactokinase
Am. J. Dis. Child 138, 186-191

14. Brewer, E.J., Nickeson, R.W., Rossen, R.D., Person, D.A., Giannini, E.H., Milam, J.D. (1981)
Plasma exchange in selected patients with juvenile rheumatoid arthritis
J. Ped. 98, 194-200

15. Britten, A., Grove-Rasmussen, M. (1966)
Stability of factor VIII in the frozen state
Transf. 6, 230-233

16. Buddecke, E. (1985)
Grundriß der Biochemie
7. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York

17. Budzko, D.B., Müller-Eberhard, H.J. (1970)
Cleavage of the fourth component of human complement (C4) by C1 esterase: isolation and characterization of the low molecular weight product
Immunochemistry 7, 227-234

18. Calcott, M.A., Müller-Eberhard, H.J. (1972)
C1q protein of human complement
Biochem. 11, 3443-3450

19. Cannon, R.A., Blum, P.M., Ament, M.E., Byrne, W.J., Soderberg-Warner, M., Seeger, R.C., Saxon, A.E., Stiehm, E.R. (1982)
Reversal of enterocolitis-associated combined immunodeficiency by plasma therapy
J. Ped. 101, 711.717

20. Chen, L.B., Summerhayes, I., Hsieh, P., Gallimore, P.H. (1979)
Possible role of fibronectin in malignancy
J. Supramol. Struct. 12, 505-516

21. Cooper, N.R. (1975)
Enzymatic activity of the second component of complement
Biochem. 14, 4245-4251

22. Cooper, N.R., Müller-Eberhard, H.J. (1970)
The reaction mechanism of human C5 in immune hemolysis
J. Exp. Med. 132, 775-793

23. Daha, M.R., Fearon, D.T., Austen, K.F. (1976)
C3 requirements for formation of alternative pathway C5 convertase
J. Immunol. 117, 630-634

24. Davies, P. (1976)
Plasma proteinase inhibitors
in: Allison, A.: Structure and function of plasma proteins II
Plenum Press, New York

25. Delfino, J.J., Sclaroff, A., Giglio, J.A., Travis, M. (1978)
Management of a patient with hereditary angioneurotic edema
J. Oral Surg. 36, 890-892

26. Donaldson, V.H., Harrison, R.A. (1982)
Complexes between C1-Inhibitor, Kalikrein, High Molecular Weight Kininogen, Plasma Thromboplastin Antecedent, and Plasmin in normal human plasma and hereditary angioneurotic edema plasmas containing dysmorphic C1-Inhibitors:role of cold activation
blood 60, 121-129

27. Douglas, G.N. (1982)
Complement System
Calbiochem-Behring

28. Engvall, E., Ruoslahti, E., Miller, E.J. (1978)
Affinity of fibronectin to collagens of different genetic types and to fibrinogen
J. Exp. Med. 147, 1584-1595

29. Fearon, D.T. Austen, K.F. (1975)
Properdin: binding to C3b and stabilization of the C3b-dependent C3 convertase
J. Exp. Med. 142, 856-863

30. Fearon, D.T., Austen, K.F., Ruddy, S. (1974)
Properdin factor D: characterization of its active site and isolation of the precursor form
J. Exp. Med. 139, 355-366

31. Frick, U., Frick, G. (1983)
Neue Aspekte der Therapie mit Blut und Blutkomponenten
Zbl. Chirurgie 108, 1478-1484

32. Furcht, L.T., Wendelschafer-Crabb, G., Mosher, D.F., Arneson, M., Hammerschmidt, D., Woodbridge. P. (1979)
The role of fibronectin in normal platelet aggregation and demonstration of an inherited disease with defective platelet aggregation correctable with normal fibronectin
J. Cell Biol. 83, 61 a

33. Gigli, I., Nelson, R.A. (1968)
Complement dependent immune phagocytosis
Exp. Cell Res. 51, 45-67

34. Ginsberg, M.H., Painter, R.G., Forsyth, J., Birdwell, C., Plow, E.F. 19807
Thrombin increases expression of fibronectin antigen on the platelet surface
Cell Biol. 77, 1049-1053

35. Götz, H. (1973)
Immunologische Plasmaprotein-Diagnostik
Walter de Gruyter, Berlin, New-York

36. Goldlust, M.B., Shin, H.S., Hammer, C.H., Mayer, M.M. (1974)
Studies of complement complex C5b,6 eluted from EAC-6: reaction of C5b,6 with EAC4b,3b and evidence of the role of C2a and C3b in the activation of C5

37. Gotze, O., Medicus, R.G., Müller-Eberhard, H.J. (1977)
Alternative pathway of complement: nonenzymatic, reversible transition of precursor to active properdin
J. Immunol. 118, 525-528

38. Gotze, O., Müller-Eberhard, H.J. (1974)
The role of properdin in the alternate pathway of complement activation
J. Exp. Med. 139, 44-57

39. Hässig, A. (1968)
Prophylaxe und Therapie mit menschlichen Immunglobulinpräparaten
in: Pettenkofer, H.: Gezielte Therapie mit Blutbestandteilen
J.F. Lehmanns Verlag, München

40. Hauben, D.J., Yanai, E., Mahler, D., Neumann, L., Kaplan, H. (1982)
The constituents of fresh frozen plasma stored with citrate phosphate dextrose and their clinical implications
Vox Sang. 42, 81-86

41. Heal, J.M., Bailey, G., Helphingstine, C., Thiem, P.A., Leddy, J.P., Buchholz, D.H., Nusbacher, J. (1983)
Non-centrifugal plasma collection using cross-flow membrane plasmapheresis
Vox Sang. 44, 156-166

42. Hehne, H.J., Nyman, D., Burri, H., Wolff, G. (1976)
Frischgefroren konserviertes Plasma zur Behandlung der intravasalen Gerinnung beim Polytraumatisierten
Schweiz. Med. Wschr. 106, 671-676

43. Hitzig, W.H. (1977)
Plasmaproteine
Springer, Berlin, Heidelberg, New-York

44. Hörmann, H. (1982)
Fibronektin (Kälte-unlösliches Globulin)
Ein Haftfaktor für Zellen und seine Steuerung
Hämostasiologie 1, 57/38-67/47

45. Hugli, T.E., Müller-Eberhard, H.J. (1978)
Anaphylatoxins: C3a and C5a
Adv. Immunol. 26, 1-53

46. Hugli, T.E., Vallota, E.H., Müller-Eberhard, H.J. (1975)
Purification and partial characterization of human and porcine C3a anaphylatoxin
J. Biol. Chem. 250, 1472-1478

47. Jakubke, H.D. (1981)
Lexikon Biochemie
2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim

48. Janatova, J., Lorenz, P.E., Schechter, A.N., Prahl, J.W., Tack, B.F. (1980)
Third component of human complement: appearance of a sulfhydryl group following chemical or enzymatic inactivation
Biochem. 19, 4471-4478

49. Janatova, J., Tack, B.F., Prahl, J.W. (1980)
Third component of human complement: structural requirements for its function
Biochem. 19, 4479-4485

50. Jilek, F., Hörmann, H. (1979)
Fibronectin, VI
Influence of heparin and hyaluronic acid on the binding of native collagen
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 360, 597-603

51. Jones, J.V., Cumming, R.H., Bacon, P.A., Evers, J., Fraser, I.D., Bothamley, J., Tribe, C.R., Davis, P., Hughes, G.R.V. (1979)
Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus
Quart. J. Med. 192, 555-576

52. Jungermann, K., Möhler, H. (1980)
Biochemie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York

53. Kahn, P., Shin, S.I. (1979)
Test of associations among loss of cell-surface fibronectin, anchorage independence, and tumor-forming ability
Cell Biol. 82, 1-16

54. Kaplan, J.E., Snedeker, P.W. (1980)
Maintenance of fibrin solubility by plasma fibronectin
J.Lab. Clin. Med. 96, 1054-1061

55. Karlson, P. (1984)
Biochemie
12. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

56. Kawai, T. (1973)
Clinical aspects of the plasma proteins
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

57. Kazatchkine, M.D., Fearon, D.T., Austen, K.F. (1979)
Human alternative complement pathway: membrane-associated sialic acid regulates the competition between B and B1H for cell-bound C3b
J. Immunol. 122, 75-81

58. Kerr, M.A. (1980)
The human complement system: assembly of the classical pathway C3 convertase
Biochem. J. 189, 173-181

59. Keski-Oja, J., Mosher, D.F., Vaheri, A. (1976)
Cross-linking of a major fibroblast surface-associated glycoprotein (fibronectin) catalyzed by blood coagulation factor XIII
Cell 9, 29-35

60. Kleihauer, E. (1978)
Hämatologie: Physiologie, Pathologie, Klinik
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

61. Klein, G., Tappeiner, G., Hintner, H., Scholz, S., Wolff, K. (1984)
Systemischer Lupus erythematodes bei hereditärer Defizienz der vierten Komplementkomponente
Hautarzt 35, 27-32

62. Klingemann, H.G. (1983)
Factor XIII and fibronectin - new clinical and biological approaches
Blut 46, 175-178

63. Knox, P. (1984)
Fibronectin and laminin
Mol. Aspects of Med. 7, 211-216

64. Koerner, K., Stampe, D., Kubanek, B. (1981)
Das tiefgefrorene Frischplasma in der Blutkomponententherapie: Herstellung - Qualitätskontrolle - Indikation
Infusionsth. 8, 253-258

65. Kolb, W.P., Haxby, J.A., Arroyave, C.M., Müller-Eberhard, H.J. (1972)
Molecular analysis of the membrane attack mechanism of complement
J. Exp. Med. 135, 549-566

66. Kolb, W.P., Kolb, L.M., Savary, J.R. (1982)
Biochemical characterization of the sixth component (C6) of human complement
Biochem. 21, 294-301

67. Kolb, W.P., Müller-Eberhard, H.J. (1975)
The membrane attack mechanism of complement, verification of a stable C5-9 complex in free solution
J. Exp. Med. 138, 438-451

68. Kretschmer, V. (1980)
Gezielte Hämotherapie
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 15, 189-200

69. Lachmann, P.J. (1979)
An evolutionary view of the complement system
Behring Inst. Mitt. 63, 25-37

70. Laurell, A.B. (1977)
Komplementfaktoren in der Labormedizin
Laboratoriumsblätter 27, 3-9

71. Law, S.K., Lichtenberg, N.A., Levine, R.P. (1980)
Covalent binding and hemolytic activity of
complement proteins
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 7194-7198

72. Mc Leod, B.C., Viernes, A., Sassetti, R.J. (1983)
Complement activation by plasma seperator membranes
Transf. 23, 143-147

73. Mc Leod, B.C., Viernes, A., Sassetti, R.J. (1983)
Complement metabolism during membrane plasma
seperation
Artif. Organs 7, 443-449

74. Lepow, I.H., Naff, G.B., Pensky, J. (1965)
Mechanism of activation of C1 and inhibition
of C1 esterase
in: Wolstenholme, G.E.W., Knight, J.: Complement
1. Aufl., J & A. Churchill, London

75. Lundwall, A., Malmheden, I., Stalenheim, G.,
Sjöquist, J. (1981)
Isolation of component C4 of human complement
and its polypeptide chains
Eur. J. Biochem. 117, 141-146

76. Mayer, M.M. (1965)
Nomenclature and fixation of C3 components
in: Wolstenholme, G.E.W., Knight, J.: Complement
1. Aufl., J. & A. Churchill, London

77. Mayer, M.M. (1972)
Mechanism of cytolysis by complement
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2954-2958

78. Medicus, R.G., Esser, A.F., Fernandez, H.N.,
Müller-Eberhard, H.J. (1980)
Activation of the alternative complement pathway:
recognition of surface structures on activators
by bound C3b
J. Immunol. 124, 977-982

79. Medicus, R.G., Götze, O., Müller-Eberhard, H.J.
(1976)
Alternative pathway of complement: recruitment of
precursor properdin by the labile C3/C5 convertases
and the potentiation of the pathway
J. Exp. Med. 144, 1076-1093

80. Minta, J.O., Lepow, I.H. (1973)
Physical and chemical studies on human properdin
purified by elution from zymosan and by affinity
chromatography
J. Immunol. 111, 286-315

81. Monahan, J.B., Sodetz, J.M. (1981)
Role of the beta-subunit in interaction of the
eighth component of human complement with the
membranebound cytolytic complex
J. Biol. Chem. 256, 3258-3262

82. Montanaro, A., Pirofsky, B. (1984)
Prolonged interval high-dose intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency states
Am. J. Med. 76, (3A), 67-72

83. Mosesson, M.W., Amrani, D.L. (1980)
The structure and biologic activities of plasma fibronectin
Blood 56, 145-158

84. Mosesson, M.W., Umfleet, R.A. (1970)
The cold-insoluble globulin of human plasma
J. Biol. Chem. 245, 5728-5736

85. Mosher, D.F. (1975)
Cross-linking of cold-insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor
J. Biol. Chem. 250, 6614-6621

86. Mosher, D.F. (1974)
Crosslinking of cold-insoluble globulin by fibrin stabilizing factor
Fed. Proc. 33, 1452a

87. Mosher, D.F. (1976)
Action of fibrin-stabilizing factor on cold-insoluble globulin and alpha-2-macroglobulin in clotting plasma
J. Biol. Chem. 251, 1639-1645

88. Mosher, D.F. (1976)
Changes in plasma cold- insoluble globulin concentration during experimental Rocky Mountain spotted fever infection in rhesus monkeys
Thrombosis Res. 9, 37-45

89. Müller-Eberhard, H.J. (1975)
The complement system
in: Putnam, F.W.: The plasma proteins, Volume I
2. Aufl., Academic press inc., New York, San Francisco, London

90. Müller-Eberhard, H.J., Götze. O. (1972)
C3 proactivator convertase and its mode of action
J. Exp. Med. 135, 1003-1008

91. Müller-Eberhard, H.J., Lepow, I.H. (1965)
C1 esterase effect on activity and physicochemical properties of the fourth component of complement
J. Exp. Med. 121, 819-833

92. Müller-Eberhard, H.J., Polley, M.J., Calcott, M.A. (1967)
Formation and functional significance of a molecular complex derived from the second and the fourth component of human complement
J. Exp. Med. 125, 359-380

93. Müller-Eberhard, H.J., Schreiber, R.D. (1980)
Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement
Adv. Immunol. 29, 1-53

94. Naito, R. (1981)
The beginning of plasmapheresis in Japan
in: Oda, T.: Therapeutic plasmapheresis
Schattauer, Stuttgart

95. Nilsson, U.R., Mandle, R.J., Mc Connel-Mapes, J.A. (1975)
Human C3 and C5: Subunit structure and modification by trypsin and C42-C423
J. Immunol. 114, 815-822

96. Nilsson, U.R., Müller-Eberhard, H.J. (1965)
Isolation of beta-1F-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement
J. Exp. Med. 122, 277-298

97. Nilsson, U.R., Tomar, R.H., Taylor, F.B. (1972)
Additional studies on human C5: development of a modified purification method and characterization of the purified product by polyacrylamide gel electrophoresis
Immunochem. 9, 709-723

98. Nose, Y., Malchesky, P.S. (1981)
Therapeutic membrane plasmapheresis
in: Oda, T.: therapeutic plasmapheresis
Schattauer, Stuttgart

99. Ota, K. (1981)
Present Status and future prospect of plasmapheresis
in: Oda, T.: therapeutic plasmapheresis
Schattauer, Stuttgart

100. Oxelius, V.A. (1984)
Immunglobulin G subclasses and human disease
Am. J. Med. 76, (3A), 7-18

101. Pangburn, M.K., Schreiber, R.D., Müller-Eberhard, H.J. (1977)
Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an asolute requirement for the serum protein beta-1H for cleavage of C3b and C4b in solution
J. Exp. Med. 146, 257-270

102. Pirofsky, B. (1984)
Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia
Am. J. Med. 76, (3A), 53-60

103. Podack, E.R., Kolb, W.P., Esser, A.F., Müller-Eberhard, H.J. (1979)
Structural similarities between C6 and C7 of human complement
J. Immunol. 123, 1071-1077

104. Podack, E.R., Kolb, W.P., Müller-Eberhard, H.J. (1976)
The C5b-9 complex: Subunit composition of the classical and alternative pathway-generated complex
J. Immunol. 116, 1431-1434

105. Porter, R.R., Reid, K.B.M. (1979)
Activation of the complement system by antibody-antigen complexes: the classical pathway
Adv. Prot. Chem. 33, 1-64

106. Pott, G., Lohmann, J., Zündorf, P., Gerlach, U. (1981)
Vermindertes Fibronectin im Plasma bei Patienten mit Sepsis und Schock
Dtsch. Med. Wschr. 106, 532-534

107. Pott, G., Meyering, M., Voss, B., Karges, H.E., Sieber, A. (1980)
Rapid determination of fibronectin by laser nephelometry
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18, 893-895

108. Putnam, F.W. (1975)
The roster of the plasma proteins
in: Putnam, F.W.: The plasma proteins Volume I
2. Aufl., Academic press inc., New York, San
Francisco, London

109. Reid, K.B.M., Lowe, D.M., Porter, R.R. (1972)
Isolation and characterization of C1q, a sub-
component of complement, from human rabbit sera
Biochem. J. 130, 749-763

110. Reilly, J.T., Galloway, M.J., Mackie, M.J.,
Mc Verry, B.A. (1984)
Fibronectin C in acute leukaemia
Brit. J. of Haemat. 58, 83-90

111. Robinson, A.E., Penny, A.F., Smith, J., Tovey,
D.L. (1983)
Pilot study for large-scale plasma procurement
using automated plasmapheresis
Vox Sang 44, 143-150

112. Rock, G., Mc Combie, N., Tittley, P. (1981)
A new technique for the collection of plasma:
machine plasmapheresis
Transf. 21, 241-246

113. Rosenkvist, J., Berkowicz, A., Sorensen, H.,
Teaning, E. (1984)
Plasma exchange in myasthenia gravis complicated
with complement activation and urticarial reactions
using fresh-frozen plasma as replacement solution
Vox Sang 46, 13-18

114. Rother, K., Till, G. (1974)
Biologische Funktionen und Pathologie
in: Rother, K.: Komplement, Biochemie und Pathologie
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

115. Ruddy, S., Everson, L.K., Schur, P.H., Austen, K.F. (1971)
Hemolytic assay of the ninth complement component: elevation and depletion in rheumatic diseases
J. Exp. Med. 134, 259s-275s

116. Seiler, F.R. (1981)
Struktur und Wirkungsweise von Antikörpern
in: "V. interdisziplinäres Forum" der Bundesärztekammer vom 14. bis 17. Januar 1981

117. Silbert, J.A., Bove, J.R., Dubin, S., Bush, W. (1981)
Patterns of frozen plasma use
Connect. Med. 45, 507-511

118. Slavin, B. (1976)
Protein chemistry in a general hospital
in Allison, A.: Structure and function of plasma proteins
Plenum Press, New York

119. Slichter, S.J., Counts, R.B., Henderson, R., Harker, L.A. (1976)
Preparation of cryoprecipitated factor VIII concentrates
Transf. 16, 616-626

120. Sorenson, R.U., Polmar, S.H. (1984)
Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes
Am. J. Med. 76 (3A), 83-90

121. Spath, P., Huber, H. (1973)
Zur klinischen Bedeutung des Komplementsystems
Wien. Klin. Wschr. 85, 445-450

122. Schapira, M., Scott, C.F., Colman, R.W. (1981)
Protection of human plasma kalikrein from inactivation by C1 inhibitor and other protease inhibitors. The role of high molecular weight kininogen
Biochem. 20, 2738-2743

123. Schneider, W. 1981
Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin
in: Schwenzer, N., Grimm, G.: Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 1, Allgemeine Chirurgie, Entzündungen und Roentgenologie
Thieme, Stuttgart, New York

124. Schorlemmer, H.U. (1982)
Das Komplement-System
Die gelben Hefte 12, 49-59

125. Schreiber, A.D., Kaplan, A.P., Austen, K.F. (1973)
Plasma inhibitors of the components of the fibrinolytic pathway in man
J. Clin. Invest. 52, 1394-1401

126. Schreiber, A.D., Kaplan, A.P., Austen, K.F. (1973)
Inhibition by C1 inh of hageman factor; fragment activation of coagulation, fibrinolysis, and kinin generation
J. Clin. Invest. 52, 1402-1409

127. Schreiber, R.D., Müller-Eberhard, H.J. (1974)
Fourth component of human complement: description of a three polypeptide chain structure
J. Exp. Med. 140, 1324-1335

128. Schreiber, R.D., Müller-Eberhard, H.J. (1978)
Assembly of the cytolytic alternative pathway of complement from 11 isolated plasma proteins
J. Exp. Med. 148, 1722-1727

129. Schultz, D.R. (1971)
The complement system
Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney

130. Schwick, H.G., Haupt, H. (1980)
Chemie und Funktion der Human-Plasmaproteine
Angew. Chem. 92, 83-95

131. Stathakis, N.E., Mosesson, M.W. (1977)
Interactions among heparin, cold-insoluble globulin, and fibrinogen in formation of the heparin-precipitable function of plasma
J. Clin. Invest. 60, 855-865

132. Stathakis, N.E., Mosesson, M.W., Chen, A.B., Galanakis, D.K. (1978)
Cryoprecipitation of fibrin-fibrinogen complexes induced by the cold- insoluble globulin of plasma
Blood 51, 1211-1222

133. Steckel, E.W., York, R.G., Monahan, J.B. Sodetz, J.M. (1980)
The eighth component of human complement: purification and physicochemical characterization of its unusual subunit structure
J. Biol. Chem. 255, 11997-12005

134. Stemberger, A., Hörmann, H. (1976)
Affinity chromatography on immobilized fibrinogen and fibrin monomer, II - the behavior of cold-insoluble globulin
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1003-1005

135. Stevenson, G.T. (1974)
Immunglobulins
in: Allison, A.: Structure and function of plasma proteins I
Plenum Press, New York

136. Stroud, R.M., Mayer, M.M., Miller, J.A., Mc Kenzie, A.T. (1966)
C2a, an inactive derivative of C2 released during decay of EAC42a
Immunochem. 3, 163-176

137. Strumia, M.M., Mc Graw, J.J., Heggestad, G.E. (1952)
Preservation of dried and frozen plasma over a ten-year period
Am. J. Clin. Path., 313-321

138. Stryer, L. (1983)
Biochemie
2. Aufl. Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden

139. Tack, B.F. Harrison, R.A., Janatova, J., Thomas, M.L., Prahl, J.W. (1980)
Evidence for presence of an internal thiolester-bond in third component of human complement
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 5764-5768

140. Tack, B.F., Morris, S.C., Prahl, J.W. (1979)
Fifth component of human complement: purification from plasma and polypeptide structure
Biochem. 18, 1490-1497

141. Tack, B.F., Prahl, J.W. (1976)
Third component of human complement: purification from plasma and physicochemical characterization
Biochem. 15, 4513-4521

142. Takahashi, I., Uchima, T., Seo, S., Kusaba, R., Yamada, Y., Sakai, A., Otsubo, O., Inou, T. (1982) Clinical study of plasma exchange with a polyvinylalcohol membrane in: Oda, T.: Therapeutic plasmapheresis Schattauer, Stuttgart

143. Thomas, L. (1982) Proteindiagnostik Behringwerke, Frankfurt/Main

144. Travis, J., Salvesen, G. (1983) Control of coagulation and fibrinolysis by plasma proteinase inhibitors Behring Inst. Mitt. 73, 56-65

145. Travis, J., Salveson, G.S. (1982) Human plasma proteinase inhibitors Ann. Rev. Biochem. 52, 655-709

146. Valeri, C.R. (1977) Current concepts of blood transfusion J. Oral Surgery 35, 707-712

147. Vogt, W. (1982) Aktivierung und biologische Wirkungen des Komplementsystems Funkt. Biol. Med. 1, 189-198

148. Walford, R.L., Sowa, M., Daley, D. (1956) Stability of protein, enzyme and nonprotein constituents of stored frozen plasma Am. J. Clin. Path. 26, 376-380

149. Wank, R., O'Neill, G.J., Held, E., Schendel, D.J., Riethmüller, G., Feucht, H.E., (1984)
Rare variant of complement C4 is seen in high frequency in patients with primary glomerulonephritis
Lancet 21, 872-874

150. Wellek, B., Opferkuch, W. (1973)
Die klinische Bedeutung des Komplements
Dtsch. Med. Wschr. 98, 2356-2361

151. Whicher, J.T., Hunt, J., Perry, D.E., Hobbs, J.R., Fifield, R., Keyser, J., Kohn, J., Riches, P., Smith, A.M., Thompson, R.A., Ward, A.M., White, P. (1978)
Method-specific variations in the calibration of a new immunoglobulin standard suitable for use in nephelometric techniques
Clin. Chem. 24, 531-535

152. Wiltbank, T.B., Castino, F., Grapka, B.H., Daniels, J.R., Solomon, B.A., Friedman, L.I. (1981)
Filtration plasmapheresis in vivo
Transf. 21, 502-509

153. Wintrobe, M.M. (1981)
Clinical hematology
8. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia

154. Wolff, G. (1980)
Fresh frozen plasma: effects and side effects
Bibl. Haemat. 46, 189-206

155. Ziccardi, R.J., Cooper, N.R. (1976)
Physicochemical and functional characterization of the C1r subunit of the first component of complement
J. Immunol. 116, 496-503

156. Ziccardi, R., Cooper, N.R. (1976)
Activation of C1r by proteolytic cleavage
J. Immunol. 116, 504-509

H) Tabellenanhang

Tabelle 1:
Proteinkonzentrationen von Frischblut (mg/dl)

Pat. Nr.	Protein								
	IgA	IgG	IgM	C3c	C4	C1-Inh	C1q	C3-Act	Fibro
1	118,6	1118,0	126,0	66,3	20,5	25,3	19,8	17,4	25,5
2	356,7	1616,0	89,4	73,7	14,6	25,5	18,7	14,4	33,9
3	213,1	1412,0	104,3	72,7	18,9	26,8	23,9	15,9	29,1
4	365,5	1309,0	85,9	62,9	23,7	26,2	24,7	15,2	35,0
5	331,6	1127,5	135,6	77,8	29,9	27,2	32,3	19,3	48,5
6	211,8	1102,2	47,8	77,8	23,0	27,4	22,7	16,6	45,9
7	204,7	1130,0	160,3	68,3	22,3	33,8	20,9	12,5	31,7
8	125,7	913,1	121,5	60,3	21,3	30,8	20,0	16,3	38,8
9	185,5	756,8	89,4	47,3	23,7	19,0	19,3	15,8	27,3
10	161,5	894,0	177,0	55,4	20,3	23,6	18,0	13,3	29,4
11	257,7	1353,0	99,2	77,3	23,9	26,3	19,8	15,1	27,8
12	261,1	932,3	148,0	83,1	31,9	25,5	21,2	17,3	50,2
13	123,0	942,1	61,1	49,7	28,3	34,4	30,3	14,6	33,9
Mittelwert	224,3	1123,5	111,2	67,1	23,3	27,1	22,4	15,7	35,2
Standardabweichung	86,0	244,0	38,0	11,4	4,7	4,1	4,4	1,8	8,3

Tabelle 2:
Proteinkonzentrationen von FFP (mg/dl)

Pat. Nr.	Protein								
	IgA	IgG	IgM	C3c	C4	C1-Inh	C1q	C3-Act	Fibro
1	167,4	704,2	119,7	55,0	22,2	32,8	43,5	14,0	30,7
2	183,6	617,7	46,0	67,1	17,8	26,0	23,2	13,0	33,3
3	180,8	656,1	141,2	57,3	20,8	30,1	40,7	13,9	31,7
4	87,9	480,1	36,0	47,3	18,3	20,5	16,5	14,2	28,9
5	67,8	560,6	68,1	47,3	17,4	22,0	19,0	9,6	28,6
6	100,6	575,8	37,9	53,3	17,8	19,0	18,4	14,7	26,8
7	156,0	557,5	80,1	47,3	17,8	21,4	14,8	11,2	28,5
8	114,1	684,7	90,0	52,9	21,1	26,1	20,0	13,6	26,3
9	68,2	897,5	109,5	64,6	18,3	19,7	16,0	13,2	19,5
10	129,7	1046,0	36,0	49,0	18,9	25,9	23,2	12,9	28,1
11	116,4	1007,7	85,4	51,2	21,6	27,2	20,1	14,1	35,5
12	85,7	650,0	57,1	53,8	23,6	24,4	19,1	13,2	36,5
13	123,9	817,4	146,3	75,6	28,5	23,8	23,8	31,0	35,8
14	132,8	965,3	100,9	58,2	20,7	20,9	22,6	15,5	36,0
15	125,9	771,4	167,5	54,1	17,8	16,3	24,7	15,9	34,7
16	181,0	957,1	121,5	57,7	22,6	24,6	20,0	17,9	30,0
17	135,8	882,2	149,1	72,2	17,8	26,3	32,2	13,9	29,7
18	166,4	1025,5	65,7	64,3	28,5	25,3	19,3	10,5	34,1
Mittelwert	129,1	769,8	92,1	57,1	20,6	24,0	23,2	14,6	30,8
Standardabweichung	37,8	183,9	42,2	8,5	3,5	4,1	7,9	4,5	4,4

L E B E N S L A U F

Am 15. Mai 1961 wurde ich, Erich Kaltenbach, als Sohn des Erich Kaltenbach und seiner Frau Gerda in Ostrach geboren.

Mein schulischer Werdegang begann 1967 in Sigmaringen mit dem Besuch der Bilharz-Grundschule. Von 1971-1977 besuchte ich die Realschule und danach das Wirtschaftsgymnasium, wo ich im Juni 1980 mein Abitur ablegte.

Zum Sommersemester 1981 nahm ich in Tübingen das Studium der Zahnheilkunde auf. Nach dem zweiten Semester bestand ich das Vorphysikum und nach dem fünften Semester das Physikum. Am 28.05.1986 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.